

# Ketamina: 35 Años Después

Dr. Juan J. Alvarez-Ríos\*

Dr. Manrique A. Vanegas-Hernández\*\*

Dra. Ana M. López-Beltrán\*\*

Dra. Luisa Manrique-Carmona\*\*\*

jalvarez@uag.mx

\*Jefe del Departamento de Anestesia

Hospital Universitario Angel Leño

Universidad Autónoma de Guadalajara

Zapopan, México

\*\* Adscrito al Departamento de Anestesia

Hospital Universitario Angel Leño

\*\*\* Residente de Anestesiología

Hospital Universitario Angel Leño

## Introducción

La ketamina es un agente anestésico disociativo, con un lugar único en la práctica anestésica. Desde el primer informe publicado de su uso clínico por Domino y Corssen en 1965 ( 1 ) y la llegada del producto a México en 1970, todos los anestesiólogos, de una u otra forma, nos hemos involucrado en su empleo y controversias. Es el único anestésico completo, ya que brinda una anestesia real que incluye hipnosis, analgesia poderosa y protección neuroendocrina, además de amnesia considerable.( 2 ) Las experiencias iniciales con esta molécula como anestésico único, permitieron reconocer reacciones en la emersión caracterizadas por sueños desagradables y alucinaciones, además de la respuesta simpático adrenérgica y el incremento de la presión intracraneal (PIC), lo que limitó su empleo en forma indiscriminada. Por fortuna se encontró que las mencionadas respuestas inadecuadas podían ser minimizadas o abolidas con el uso de fármacos adyuvantes como las benzodiazepinas y las butirofenonas. El uso de ketamina, apoyado en sus características farmacológicas le brindaron las indicaciones de las que goza en la actualidad.

Esta revisión pretende, a 35 años de su empleo, posicionarla en donde debe de estar, con sus indicaciones, contraindicaciones y polémicas controversiales. Se hace hincapié en el papel que juega en la actualidad, apoyada en miles de citas bibliográficas que continúan apareciendo en la literatura medica mundial. Se ratifica su versatilidad, tanto en las múltiples vías de administración, como en los conceptos de protector cerebral y potencializadora de analgesia perioperatoria en analgesia preventiva.

## Farmacología, farmacocinética y farmacodinamia

Es una molécula clínicamente relacionada con la fenciclidina y la cicloexil-amina (figura 1), con un peso molecular de 238, pK a de 7.5 y alta solubilidad lipóidea (10 veces el tiopental), y parcialmente soluble en agua. Se trata de una mezcla racémica, con un centro quiral, contiene partes iguales de S -ketamina y R -ketamina. El levo isómero es 1.5 a 4 veces mas potente que el la mezcla racémica y tiene un inicio de acción mas rápido. Está preparada en una solución ácida (pH 3.5 – 5.5) de cloruro de sodio

y cloruro de benzatonio como conservador. Comercialmente la ketamina se encuentra disponible en solución en dosis de 10, 50 y 100 mg/mL. ( 3 )

La ketamina tiene una alta biodisponibilidad después de su administración intravenosa o intramuscular. Su paso metabólico inicial y su baja absorción requieren de altas dosis cuando se administra por vía oral o rectal. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado, siendo reportados múltiples metabolitos. La vía mas importante involucra n-desmetilación por el citocromo P 450 a su metabolito activo denominado norketamina, (con un 20 – 30 % de actividad) que es hidroxilada y conjugada a compuestos hidrosolubles, los que se excretan por la orina. La ciclohexanona también tiene un metabolismo oxidativo. La dehidronorketamina es mas un artefacto del análisis cromatográfico y no un importante metabolito activo. ( 4 )

La farmacocinética de la ketamina sigue un declinamiento exponencial, con una vida media de distribución de 24.1 seg, con vida media de redistribución de 4.68 min y vida media de eliminación de 2.17 h. La cinética es similar en niños, exceptuando la absorción que fue más rápida después de la administración intramuscular con altas concentraciones de norketamina presentes. ( 5,6 )

Sus efectos son debidos a su actividad en el sistema nervioso central (SNC), disminuyendo sus niveles de redistribución de los compartimentos periféricos y dependiente de su alta solubilidad lipóidea. ( 7 ) La función renal deprimida y la presencia de metabolitos activos no prolongan la acción de la droga. Se ha informado tolerancia e inducción enzimática hepática en administraciones crónicas. La mayoría de los fármacos anestésicos prolongan el efecto clínico anestésico de la ketamina, con niveles plasmáticos aumentados.( 8 )

La analgesia que produce la ketamina se asocia con concentraciones plasmáticas de 0.15 µgr/mL, después de la administración intramuscular y de 0.04 µgr/mL por la vía oral. La diferencia en la concentración plasmática analgésica podría ser explicada

por la alta concentración de norketamina presente después de la administración oral, la cual contribuye a la producción de analgesia. El despertar sucede cuando la concentración plasmática es de 0.64-1.12 µg/mL. ( 9,10 )

#### Mecanismo de acción

El estado anestésico que produce la ketamina, fue originalmente descrito como una disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas tálamo neocortical y límbico. Deprime la corteza cerebral y el tálamo, mientras que estimula el sistema límbico como el hipocampo, y produce una desorganización funcional de las vías del cerebro medio y las áreas talámicas. La ketamina como anestésico único produce un estado cataléptico con nistagmus y reflejos intactos en la cornea y reflejo pupilar a la luz. Es un potente analgésico a concentraciones plasmáticas subanestésicas y sus efectos analgésicos y anestésicos pueden ser mediados por diferentes mecanismos. La analgesia puede ser debida a una interacción entre la ketamina y receptores opiáceos tanto centrales como medulares.( 11 )

Teoría de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). El n-metil-d-aspartato es una amina excitatoria (12 ) y sus receptores en los cerebros de mamíferos pueden ser bloqueados por la fenciclidina y la ketamina.( 13,14 ) Los receptores NMDA representan un subgrupo de receptores opiáceos del tipo Sigma que bloquean los reflejos nociceptivos espinales.( 15,16 )

Teoría de los receptores opioides . La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos es controversial, sin embargo de ello surge una hipótesis atractiva para la actividad analgésica en sitios centrales y espinales.( 7,17,18 ) En estudios desarrollados se encontraron uniones estereo específicas con receptores opiáceos. Una tolerancia cruzada también puede ser esperada entre opiáceos y ketamina, existiendo un receptor común.( 19,20 ) La teoría del receptor opiáceo ganaría más credibilidad si la naloxona revirtiera sus efectos en el humano. Stella y cols. demostraron que ninguno de los 68 adultos premedicados con naloxona perdieron la conciencia después de la administración a dosis adecuada de ketamina.( 21,22 )

Teoría de los receptores misceláneos . Hay evidencia de que otros sistemas neuronales pueden estar involucrados en la acción antinociceptiva de la ketamina, (23 ) ya que el bloqueo de los receptores de noradrenalina y serotonina, atenúan la acción analgésica de la ketamina en animales.( 24 ) La interacción de la ketamina con receptores opiáceos Sigma, puede ser una teoría posible que explique las reacciones disfóricas en la emersión.( 25,26 )

La ketamina también interactúa con receptores colinérgicos muscarínicos en el SNC, con potenciación de bloqueo neuromuscular como un efecto central.( 27,28 ) Si esto fuera totalmente demostrable se esperaría que los anticolinesterásicos podrían revertir efectos anestésicos de la ketamina. Los datos experimentales siguen siendo contradictorios.( 29,30 )

#### Efectos en el SNC

Electroencefalografía (EEG). La ketamina induce cambios

francos en el EEG con reducción en la actividad de las ondas alfa, mientras que las beta, delta y teta se incrementan.( 31 ) Es difícil llegar a conclusiones en relación a propiedades anticonvulsivas de la ketamina,( 32 ) aunque existe un patrón epileptiforme en el EEG en las regiones límbica y talámica humanas, no hay evidencia de que esto afecte regiones corticales.( 33 )

Presión intracraneana . Es importante mencionar que muchos de los estudios que en forma temprana se efectuaron sobre los efectos de la ketamina en la PIC fueron realizados con ventilación espontánea y no fueron controlados para valorar los cambios de la presión debido a la hipercarbia.( 34 ) Pfenninger y cols. estudiaron cerdos ventilados mecánicamente con PIC aumentada y no encontraron incremento de la misma con dosis de 0.5 a 2.0 mg/kg del medicamento endovenoso.( 35 ) También se llegó a considerar en estudios tempranos, que el incremento de la presión se producía por acción vasodilatadora directa, sin embargo Schwedler y cols. demostraron que la ketamina inyectada directamente en el interior de los vasos cerebrales no produjo efecto en la vasculatura de los mismos.( 36 ) En neonatos pretermino a quien se aplicó la ketamina a dosis de 2 mg/kg, se les disminuyó la presión en un 10% al ser ventilados mecánicamente.( 37 )

Fenómenos psíquicos en la emergencia. Los mismos han sido reportados como sensación de flotación, con sueños vividos (placenteros o no), alucinaciones y delirio. Estos fenómenos son más comunes en los pacientes mayores de 16 años, mujeres, procedimientos cortos, grandes dosis y rápida administración.( 38 ) En comparación con un barbitúrico en pacientes no premedicados se presentan más anormalidades en el estado mental, inmediatamente después del procedimiento anestésico.( 39 ) Las benzodiazepinas y en particular el midazolam han demostrado ser los agentes más eficaces en la prevención de estas manifestaciones. Al respecto se han desarrollado estudios clínicos comparativos entre el diazepam y midazolam encontrando enorme superioridad en este último, que además permite acortar el tiempo de recuperación de los pacientes. ( 40,41 )

#### Efectos cardiovasculares

La característica y valor fundamental de la ketamina es el que se trata del único anestésico con acción simpático mimética, que produce estimulación del sistema cardiovascular, tanto a nivel de corazón como en las resistencias periféricas. Numerosas publicaciones reportan aumento de todas las constantes: frecuencia cardíaca, presión arterial sistémica, resistencias vasculares sistémicas, presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares.( 42,43 ) Es importante mencionar que estas observaciones fueron desde un principio hechas en pacientes con respiración espontánea, con aire ambiente y sin apoyo ventilatorio. En contraste, Balfors y cols. demostraron que con ventilación asistida o controlada y con fracción inspirada de oxígeno adecuada, no encontraron cambios significativos en la resistencia vascular pulmonar durante la administración de ketamina a dosis habituales en pacientes adultos.( 44,45 )

El mecanismo de este estímulo cardiovascular no es bien entendido, pues se sabe que las altas concentraciones del fármaco deprimen la contractilidad, pero no la función del marcapaso.( 46 ) Los niveles de catecolaminas se encuentran aumentados por inhibición

en la recaptura y esto contribuye a la estimulación cardiovascular. Existe controversia en relación a la sensibilización del miocardio con el empleo de adrenalina, o si se comporta como antiarrítmico actuando en la fase 4 de despolarización parcial diastólica, en el potencial de acción transmembrana.( 47,48 )

Se han utilizado diversas drogas para bloquear la estimulación cardiovascular, incluyendo agentes bloqueadores alfa, beta y calcio antagonistas (esmolol, verapamil), en especial antes de la intubación, y así inhibir la respuesta simpático adrenérgica.( 49,50 ). Sin embargo se ha demostrado que las benzodiazepinas son los agentes más eficaces para atenuar los efectos cardiovasculares de la droga, en particular el midazolam.( 51,52 ) La interacción con otros anestésicos incluyendo agentes volátiles potentes, disminuyen o aminoran estos efectos estimulantes. ( 53 , 54,55,56, )

Efectos cardiovasculares en niños y neonatos . La ketamina se emplea con frecuencia en niños con enfermedad cardíaca congénita. Los efectos hemodinámicos agudos en niños programados para cateterización cardíaca, fueron estudiados por Morray y cols. dos minutos después de la aplicación de 2 mg/kg presentando cambios hemodinámicos mínimos, independiente del cortocircuito intracardiaco, PaCO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>. Con la misma dosis Hickey y cols no encontraron cambios en la resistencia vascular pulmonar, resistencia vascular sistémica e índice cardíaco en infantes intubados y ventilados mecánicamente. No existe diferencia en infantes con elevación preexistente de la resistencia vascular pulmonar y los que la tienen normal. ( 57,58,59,60,61,62 ). Greeley y cols. ( 63,64 ) compararon los efectos anestésicos de la ketamina intramuscular en dosis de 6 mg/kg con halotano, óxido nítrico y oxígeno en pacientes con cardiopatía cianótica, encontrando mejores resultados en la inducción con ketamina. De lo anterior se desprende que la ketamina es el agente de elección en los pacientes pediátricos con patología congénita cianótica.( 65,66 ). La inducción anestésica en neonatos de pretermino se asocia con frecuencia a hipotensión arterial, lo que lleva a emplear ketamina como inductor, la cual ha demostrado ser la droga de elección al no afectar prácticamente la tensión arterial de las cifras basales.

#### Efectos respiratorios

La ketamina produce mínima depresión respiratoria, siendo el patrón respiratorio muy importante y bastante estudiado ( 67,68,69,70 ). Se han encontrado periodos de incremento ventilatorio alternado con periodos de apnea, sin alterar en ningún momento la normalidad de la PaCO<sub>2</sub> expirado. Se ha administrado ketamina a dosis de 3 mg/kg en infusión continua a pacientes intubados, con respiración espontánea, manteniéndose sin cambios la capacidad funcional residual, volumen corriente, volumen minuto y la capacidad total.( 71,72,73 ) La ketamina no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica.( 74,75,76 )

De particular importancia es la acción broncodilatadora de la ketamina, acción bien conocida desde los primeros estudios clínicos, siendo efectiva en la prevención de bronco constricción (77) por medio de las catecolaminas circulantes. Por lo anterior la ketamina es la droga de elección para la inducción de la anestesia en pacientes asmáticos.( 78,79 ). Existen múltiples publicaciones pediátricas donde se emplea en el tratamiento del estatus asmático rebelde, como tratamiento de urgencia, con resultados excelentes.

#### Mantenimiento de la vía aérea

Una de las acciones de mayor seguridad y utilidad de la ketamina es que mantiene los reflejos protectores de la vía aérea y de la capacidad de deglución, que evitan la obstrucción respiratoria, común con cualquier otro de los fármacos en uso cotidiano.( 80,81,,82 ) Sin embargo es pertinente recordar que las secreciones traqueobronquiales y la salivación están incrementadas, por lo que el empleo de un vagolítico es mandatorio (glicopirrolato, atropina). ( 83,84 )

#### Bloqueo neuromuscular

Aunque la ketamina sola produce un incremento en el tono muscular, esta aumenta la acción de los bloqueadores neuromusculares como succinilcolina y tubocurarina. El efecto de la ketamina en asociación con el bromuro de pancuronio es controversial, sin embargo existen estudios en monos que reportan depresión a la respuesta neuromuscular.( 85 ). Cronnelly y cols. postulan que la ketamina decremanta la sensibilidad de la placa motora terminal, mientras que Marwaha reporta que la molécula inicialmente potencia, y luego bloquea la respuesta de contracción a la estimulación muscular directa.( 86,87 )

#### Respuesta metabólica y endocrina

Al comparar ketamina con anestesia a base de tiopental y un agente inhalado en pacientes sometidos a cirugía pélvica y se encontró un aumento mínimo de glucosa y cortisol en la inducción. Sin embargo no se presentaron diferencias en la respuesta endocrina o metabólica después del inicio de la cirugía.( 88,89,90 )

#### Presión intraocular

Aunque la presión intraocular se comporta de la misma forma que la presión intracraneal, en estudios recientes y revisiones de Badrinath y cols. encontraron que después de la inducción anestésica, la presión intraocular disminuyó significativamente después de la intubación y ventilación adecuada, retornando mas tarde a cifras basales y permaneciendo estable.( 90 )

#### Efectos en la coagulación

Atkinson y cols. demostraron que la ketamina intramuscular produce inhibición de la agregación plaquetaria del tipo que produce la ingesta de aspirina. Sin embargo, en estudios experimentales en animales no se presenta incremento en el sangrado. Heller y cols. no encontraron cambios hemostáticos significativos en humanos sometidos a anestesia con ketamina-midazolam.( 91,92 )

#### Vías de administración y usos clínicos

Sin lugar a duda, la ketamina es el anestésico intravenoso más versátil. Una droga que como pocas, ha probado su seguridad y eficacia al paso del tiempo. Ha demostrado ser útil en casi todos los escenarios clínicos, por muy diversas vías de administración, incluyendo los accesos neuroaxiales.

Administración neuroaxial. Las vías epidural e intratecal de ketamina se iniciaron para el manejo del paciente con dolor

oncológico y en dolor postoperatorio. La aplicación por estas vías diferentes a las clásicas (intravenosa e intramuscular) se han investigando desde el momento en que se conoció la acción de la molécula al interactuar con los receptores opiáceos. En teoría la ketamina no tiene el efecto colateral indeseable de depresión respiratoria que producen los opioides aplicados por cualquier vía. Un estudio preliminar demostró que no existen efectos neurotóxicos en los animales inyectados por vía intratecal con ketamina con preservativos.( 93,94,95 ). También se ha reportado que pacientes con dolor crónico por cáncer de difícil manejo, obtuvieron analgesia en un rango de 30 minutos a más de seis horas, después de la aplicación de ketamina epidural.( 96,97 ) Múltiples estudios han sido llevados a cabo y la controversia persiste, sin embargo los resultados clínicos son evidentes en la analgesia lograda y se desconoce hasta que punto existe una ligadura específica en receptores opiáceos medulares más allá de los Sigma.( 98,99,100 )

Administración oral y rectal. Los efectos analgésicos de 0.5 mg/kg administrados por la boca, comparados contra la administración intramuscular fueron estudiados por Grant y cols. encontrando que el inicio de la analgesia se retardó con la ketamina oral (30 min),( 101 ) y se asoció con bajos niveles séricos (40 ng/mL), comparada con la dosis intramuscular (15 min y 50 ng/mL respectivamente). Los niveles de norketamina también fueron mayores en el grupo de ketamina oral. Los autores atribuyen estos resultados al primer paso metabólico y proponen que la norketamina contribuye al efecto analgésico. ( 102,103 )

La inducción anestésica por vía rectal en niños produjo pérdida de la conciencia entre 7 y 15 minutos con la concentración sérica más alta a los 40 minutos y un alto nivel de nor-ketamina similar a la encontrada en la aplicación por vía oral.( 104,105 )

Uso en obstetricia. La experiencia inicial con dosis estándar de 2 mg/kg en embarazadas para parto vaginal fue muy extensa y se llegó a la conclusión de que con dosis menores (1 mg/kg) los resultados serían aún mejores, llegándose a comparar esta técnica con el bloqueo subaracnoideo bajo, en donde los gases sanguíneos maternos y del recién nacido no mostraron diferencias.( 106,107 ) La ketamina intravenosa ofrece por tanto ventajas en la inducción de rápida secuencia en las pacientes para operación cesárea. Si se compara con el tiopental, la ketamina tiene ventajas absolutas en la paciente hipovolémica (abrupto placenta y placenta previa), y también en las pacientes con broncoespasmo.( 108,109,110 ). En una serie de estudios que compararon ketamina 1 mg/kg contra la inducción con 4 mg/kg de tiopental no se presentaron diferencias en el PaO<sub>2</sub> neonatal, balance ácido/base y Apgar. Igualmente se demostró que el grupo de ketamina atenuó más efectivamente la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación, sin presentar diferencia en la recuperación neonatal. A las mismas dosis, la ketamina fue más efectiva en evitar el despertar intraoperatorio. ( 111,112,113 )

Pacientes quemados. En la personas con quemaduras que requieren lavados y procedimientos dolorosos frecuentes, la ketamina representa una opción estupenda, pues evita el empleo de técnicas anestésicas que en forma acumulativa representan un factor de toxicidad hepática, además en muchos casos poder emplearse este anestésico por vía intramuscular cuando por la extensión de

las quemaduras es imposible tener un acceso venoso de primera intención. Es de mencionarse que estos pacientes, independientes de su edad, no presentan sueños ni respuestas psicotrópicas en la emersión.( 114,115,116 )

Pacientes pediátricos. Probablemente el área de mayor aplicación de este fármaco, tanto porque en este grupo de pacientes son menores los sueños y alucinaciones, como por sus múltiples indicaciones: procedimientos diagnósticos, punciones venosas difíciles, punciones lumbares, endoscopias, curaciones y muchos estudios de gabinete especialmente en imagenología y en sitios donde es muy complicado y a veces imposible técnicamente la administración de anestesia general, como pudiera ser el caso la tomografía axial computada, la resonancia magnética, donde por supuesto no existen contraindicaciones formales para su empleo. ( 117,118 )

Pacientes críticos. La ketamina tiene un lugar preponderante en la inducción y mantenimiento de pacientes hipovolémicos, con pericarditis constrictiva, tamponade, estado de choque cardiogénico, ya que mantiene la estabilidad hemodinámica por su respuesta simpático adrenérgica. La combinación de ketamina con midazolam y vecuronio, brinda estupendos resultados y ha sido recomendada como técnica de elección en cirugía militar.( 119,120,121 )

Cirugía cardiaca. Como inductor de la anestesia en cirugía cardiaca, la ketamina ha demostrado ventajas enormes al conservar mejor que cualquier otra técnica las constantes hemodinámicas, lo cual se ha podido comparar contra técnicas a base de altas dosis de morfínicos. En esta misma comparación se encontró que la asociación ketamina con diazepam y ketamina con midazolam, se asoció con decremento de fluidos postoperatorios y requerimientos de vasopresores, con disminución de los cortocircuitos pulmonares, y con una estancia menor en la unidad de cuidados intensivos.( 122,127 )

Vía aérea difícil. En la inducción de pacientes con vía aérea difícil, en particular aquellos con alteraciones de la anatomía normal de la laringe, en malformaciones congénitas en niños, o en pacientes con masas que desplazan las estructuras, el uso de esta molécula permite hacer una laringoscopia exploradora, manteniendo la función respiratoria y así localizar la ubicación de la laringe. También en casos de estomago lleno la Ketamina representa una buena alternativa en la inducción rápida, sin pérdida de la función respiratoria, pues el conservar los reflejos protectores de deglución permite visualizar y hacer la intubación sin riesgo de broncoaspiración.

Canalización venosa difícil. Por la versatilidad de aplicación por otras vías, especialmente la intramuscular, ocupa un lugar especial y único en pacientes que van a un procedimiento anestésico y existen dificultades para la punción venosa especialmente en niños en quienes, para evitar el trauma se consigue pérdida de la conciencia y analgesia suficiente con dosis bajas, permitiendo su canalización venosa posterior, para luego continuar con la técnica anestésica indicada.

Varios. En la experiencia tan amplia de varias décadas, se han encontrado nuevas y mejores aplicaciones, sobre todo por la

versatilidad de la droga, que como ya se mencionó puede ser usada por diferentes vías, característica especial y única de este medicamento. Hemodinámicamente sigue siendo la droga de elección por su acción simpático mimética y se emplea en pacientes hipotensos con toda libertad. Desde el punto de vista respiratorio la bronco dilatación que se obtiene le brinda un lugar único en el manejo de pacientes asmáticos o con broncoespasmo, lo que como se mencionó ha hecho que su empleo se halla proyectado aún fuera del quirófano y ocupado un lugar muy especial en los departamentos de pediatría. El empleo de ketamina en cirugía de guerra y en las catástrofes es cada vez mas frecuente por su seguridad y simplicidad en su uso.( 119,120,121 )

El empleo de midazolam como acompañante de la ketamina permite antagonizar en forma importante los efectos psicotrópicos de la emersión anestésica, aunada a mejor estabilidad cardiovascular. ( 126 ). Su característica de bloquear los receptores NMDA la mantiene en constante estudio y publicaciones en relación a los conceptos actuales de protección cerebral.( 130 ). Una de las investigaciones mas interesantes es en relación a la reevaluación de la ketamina en pacientes con patología intracraneal, basadas en el mismo concepto de que incrementa la tolerancia a la agresión por la ocupación de los receptores NMDA. Esto abre un campo de enorme discusión en las posibilidades de su empleo, que durante tanto tiempo se vio proscrito por el hecho de que la ketamina incrementa la presión intracraneal, sin existir una suficiente documentación bibliográfica de la intensidad de la misma y que se puede disminuir con facilidad con un manejo racional específico. Esto lo han demostrado varias publicaciones recientes como el de Mayberg y Domino, donde se asienta que la ketamina no aumenta el flujo sanguíneo cerebral o la PIC durante anestesia con isoflurano-óxido nítrico en pacientes sometidos a craneotomía y con ventilación controlada

Por ultimo en el campo de la analgesia preventiva ( 128,129 ) se está llevando a cabo bastante investigación, encontrando hasta el momento resultados muy optimistas al conseguir analgesias postoperatorias de mayor calidad con dosis mínimas inmediatas al inicio de procedimiento quirúrgico.( 133 )

#### S -ketamina

La S -ketamina es el isómero levógiro de ketamina, con características farmacológicas similares a la mezcla racémica, pero con algunas diferencias biológicas que son muy prometedoras. Es más potente en cuanto a su efecto hipnótico y analgésico, con menos incidencia de eventos durante el despertar y un tiempo de recuperación más breve. Sus peculiaridades facilitarían el control de la anestesia con pequeñas modificaciones en la dosificación, facilitando la profundidad anestésica y un despertar más rápido. Esta droga mantiene sus propiedades cardiovasculares, que aunado a menor incidencia de eventos psicomiméticos en la emergencia, de seguro la situaran en una posición muy ventajosa en el manejo de los enfermos críticos. Aún no está comercializada.( 134)

#### Conclusiones

La ketamina en México fue introducida a finales de 1970, apoyada en reportes especialmente europeos, cinco años después de que fue presentada por primera vez por Corssen y Domino. Estos

dos investigadores asentaron que estaban frente al anestésico más importante de la historia y por lo mismo se presentaría una revolución en los conceptos de la especialidad en su tiempo. En realidad Corssen y Domino no estuvieron muy lejos de su apreciación, pues si el medicamento no contara con el problema de sueños y alucinaciones, la ketamina habría desplazado prácticamente a todo lo conocido hasta entonces en el campo de la anestesiología.

La droga por supuesto contaba con características especiales, como el hecho de ser un anestésico completo, productor de hipnosis, analgesia ( 132 ) y protección neurovegetativa y endocrina, peculiaridades que se conseguían con la sola aplicación de un fármaco por vía sistémica y con la versatilidad de poderse administrar tanto por vía endovenosa como intramuscular. En la actualidad además se administra con excelentes resultados por otras vías como la oral, nasal, rectal o neuroaxial.( 135,136 ). Por otra parte, se trata de un fármaco con propiedades simpático miméticas, lo que le brinda una gran seguridad en cualquier evento anestésico-quirúrgico. No hay depresión respiratoria y se conservan los reflejos oro faríngeos y laríngeos, lo que le permite ser postulada como un medicamento que no requiere en forma obligada la intubación endotraqueal, dándole un lugar especial en estudios de gabinete, en imagenología, diagnóstico y ciertos procedimientos que prácticamente no requieren apoyo con aparatos de anestesia y otros monitores. Tiene un sitio primordial en el manejo de la vía aérea difícil, en el campo de la pediatría, y se le ha considerado un inductor seguro en los pacientes de alto riesgo.

No obstante todas estas características de la ketamina, al inicio se generó resistencia para su empleo, justificándose el rechazo en la presentación de sueños y alucinaciones en la emersión, al igual que incremento de la presión intracraneal y limitando su uso a ciertos casos esporádicos. Al paso del tiempo y con la experiencia desarrollada se fueron encontrando sus indicaciones precisas, lo cual favorece seguridad y confort a los pacientes manejados con esta metodología.

La supuesta hipertensión intracraneal siempre ha sido controversial y a la fecha a pesar de tantas publicaciones, no existe alguna que nos hable del real y porcentual incremento de tal presión y solo se limitan a asentar el hecho. En neuroanestesia su aplicación ha sido prácticamente proscrita, sin que exista un fundamento científico. Es frecuente que se utilice en los estudios de imagen de cráneo como son la tomografía axial computada y la resonancia nuclear magnética, donde tiene aplicaciones extraordinarias en asociación a otros medicamentos como el midazolam. También ha demostrado su valor en áreas donde las técnicas de anestesia general sean de difícil manejo por no contar con los elementos suficientes en zonas fuera del quirófano. En la actualidad múltiples estudios han demostrado que no existe una acción directa que incremente la presión intracraneal y la misma se mantiene estable siempre y cuando no exista depresión respiratoria, la cual puede ser mas frecuente, con el empleo de benzodiazepinas y tranquilizantes que de primera intención se han postulado como los de elección.

Tema muy actual y trascendente es el del antagonismo de los receptores NMDA, lo que se ha postulado como un mecanismo de protección cerebral al impedir sean tomados por los aminoácidos excitatorios, en especial glutamato y aspartato que generan

lesión cerebral. Este campo está siendo intensamente estudiado y diversos estudios aparecen en la literatura médica con muy buenas posibilidades. Por supuesto que faltan aún mas protocolos que validen con mayores evidencias esta temática.( 137 ) Por último, la ketamina se ha utilizado en analgesia perioperatoria. Dosis bajas inducen analgesia preventiva.( 138,139,140 )

A 35 años de su introducción en anestesiología, la ketamina continúa siendo un excelente recurso farmacológico, con grandes posibilidades de uso. Estamos seguros que pronto se descubrirán nuevas indicaciones y su eficacia y seguridad seguirán apoyando su uso. ( 141,142 )

#### Bibliografía

1. • Domino EF, Chodoff P, Corsen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279-291.
2. • White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-136.
3. • Silvay G. Ketamine. *Mt Sinai J Med* 1983;50:300-304.
4. • Adams JD, Baillie TA, Trevor AJ, Castagnoli N. Studies on the biotransformation of ketamine- identification of metabolites produced in vitro from rat liver microsomal preparations. *Biomed Mass Spec* 1981;8:527-538.
5. • Domino EF, Domino SE, Smith RE et als. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:645-653.
6. • Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth* 1983;55:1107-1111.
7. • Atiba JO, Horai Y, White PF et al. Effect off etomidate on hepatic drug metabolism in humans. *Anesthesiology* 1988;68:920-944.
8. • Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effects of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981;53:27-30.
9. • Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral Ketamine. *Br J Anaesth* 1981;53:805-810.
10. • Amiot JF, Bouju P, Palacci JH, Balliner E. Intravenous regional anaesthesia with ketamine. *Anaesthesia* 1985;40:899-901.
11. • Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984;39:1023-1028.
12. • Collins JG. Effects of ketamine on low intensity tactile sensory input are not dependent upon a spinal site of action. *Anesth Analg* 1986;65:1123-1129.
13. • Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983;79:565-575.
14. • Thomson AM, West DC , Lodge D. An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of Ketamine? *Nature* 1985;313: 479-481.
15. • Parsons CG, Gibbens H, Magnago TSI, Headley PM. At which “sigma” site are the spinal actions of ketamine mediated? *Neurosci Lett* 1988;85:322-3228.
16. • Bennett DA, Bernard PS, Amrick CL. A comparison of PCP-like compounds for NMDA antagonism in two in vivo models. *Life Sci* 1988;42: 447-454.
17. • Davies SN, Church J, Blake J et al. Is metaphit a phencyclidine

antagonist? *Life Sci* 1986;30:2441-2445.

18. • Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, Coalgate B. The interaction of ketamine with the opiate receptor. *Life Sci* 1980;26:789-795.
19. • Finck AD, Ngai SH. A possible mechanism of ketamine induced analgesia. *Anesthesiology* 1982;56:291-297.
20. • Winters WD, Hance AJ, Codd GG et al. Ketamine and morphine induced analgesia and catalepsy. *J Pharm Exp Ther* 1988;244:51-57.
21. • Finck AD, Samaniego E, Ngai SH. Morphine tolerance decreases the analgesic effects of ketamine in mice. *Anesthesiology* 1988;68:397-400.
22. • Stella L, Crescenti A, Torri G. Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by IV anesthetic agents in man. *Br J Anaesth* 1984;56:369-373.
23. • Amiot JF, Bouju P, Palacci JH. Effect of naloxone on loss of consciousness induced by IV ketamina. *Br J Anaesth* 1985;57:930.
24. • Pekoe GM, Smith DJ. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. *Pain* 1982; 12:57 -73.
25. • Smith DJ, Westfall DP, Adams JD. Ketamine interacts with opiate receptors as an agonist. *Anesthesiology* 1980;1980:53:S5
26. • Vincent JP, Cavey D, Kumenka JM et al. Interaction of phencyclidines with the muscarinic and opiate receptors in the central nervous system. *Brain Res* 1978;152:176-82.
27. • Wsachtel RE. Ketamine decreases the open time of single-channel currents activated by acetylcholine. *Anesthesiology* 1988;68:563-570.
28. • Toros-Matos A, Rendon-platas AM, Avila-Valdez E. Physostigmine antagonizes ketamine. *Anesth Analg* 1980;59:764-767.
29. • Drummond JC, Brebner J, Galloon S, Young PS. A randomized evaluation of the reversal of ketamine by physostigmine. *Can Anaesth Soc J* 1979;26:288-295.
30. • Langrehr D, Agoston S, Sia R. Ataranalgesia: a review. *Acta Anaesthesiol Belg* 1984; 35:165-87.
31. • 31.- Martinez Aguirre E: Antagonism of Ketamine by 4-aminopyridine and physostigmine *Br J Anaesth* 1982;54:110.
32. • Pichlmayr I, Lips U, Kunkel H. The electroencephalogram in anesthesia. Berlin : Springer-Verlag 1984 pp. 102-105.
33. • Zsigmond EK, Domino EF. Ketamine clinical pharmacology, pharmacokinetics and current clinical uses. *Anesthesiology Review* 1980; 7:13 -33.
34. • Mylobodsky MS, Golovschinsky V, Mintz M. Ketamine convulsant or anti-convulsant? *Pharmacol Biochem Behav* 1981;14:27-33.
35. • Pfenninger E, Ahnefeld FW, Grunert A. Untersuchung zum intrakraniellen dreckverhalten unter ketaminap-plikation bei erhaltener spontanatung. *Anesthesist*;1985;34:191-196.
36. • Pfenninger E, Dick W, Ahnefeld FW. The influence of ketamine on both normal and raised intracranial pressure of artificially ventilated animals. *Eur J Anesthesiol* 1985;2:297-307.
37. • Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht RF. Cerebral blood flow and metabolism following ketamine administration. *Can Anaesth Soc J* 1982;29:222-225.
38. • Friesen RH, Thieme RE, Honda AT, Morrison JE. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates receiving isoflurane, halothane, fentanyl, or ketamina. *Anesth Analg* 1987;66:431-434.
39. • Moretti RJ, Hassan SZ, Goodman LI, Meltzer HY. Comparison of ketamine and thiopental in healthy volunteers: effects on mental status mood, and personality. *Anesth Analg*

1984;63:1087-1096.

40. • White PF. Pharmacologic interactions of midazolam and ketamine in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:280.

41. • Cartwright PD, Pingel SM. Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. *Anaesthesia* 1984;59:439-442.

42. • Toft P, Romer U. Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anaesthesia with ketamine for endoscopy. *Can J Anaesth* 1987;34:466-469.

43. • Reves JG, Flezzani P, Kissin I. Intravenous anesthetic induction drugs. En: Kaplan JA (Ed). *Cardiac Anesthesia* (2 nd ed) New York : Grune and Stratton 1987:1381-41.

44. • 44.- Balfors E, Haggmark S, Nyhman H et al. Droperidol inhibits the effects of intravenous Ketamine on central hemodynamics and myocardial oxygen consumption in patients with generalized atherosclerotic disease. *Anesth Analg* 1983; 62:193-7.

45. • 45.- Saegusa K, Furakawa Y, Ogiwara Y, Chiba S. Pharmacologic analysis of Ketamina-induced cardiac actions in isolated, blood-perfused canine atria *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:414-9.

46. • Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R. Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms. *Anesthesiology* 1986 4:359-363.

47. • Bednarski RM, Sams RA, Majors LJ, Ashcraft S. Reduction of the ventricular arrhythmogenic dose of epinephrine by ketamine administration in halothane-anesthetized cats. *Am J Vet Res* 1988; 49:350-453.

48. • Ivankovich AD, El Etr AA, Janeczko GF, Maronic JP. The effects of ketamine and innovar anesthesia on digitalis tolerance in dogs. *Anesth Analg* 1975;54:106-111.

49. • Cabbabe EB, Behbahani PM. Cardiovascular reactions associated with the use of ketamine and epinephrine in plastic surgery. *Ann Plast Surg*. 1985; 15:50 -56.

50. • BalforsE, Haggmark S, Nyhman H, et al. Droperidol inhibits the effects of intravenous ketamine on central hemodynamics and myocardial oxygen consumption in patients with generalized atherosclerotic disease. *Anesth Analg* 1983;62:193-197.

51. • Gold MI, Brown M, Coverman S, Harrington C. Heart rate and blood pressure effects of esmolol after Ketamine induction and intubation. *Anesthesiology* 1986;64:718-23.

52. • Mayumi T, Dohi S, Takahashi T. Cardiovascular effects of ketamine in humans with cervical or lumbar epidural blockade. *Anesthesiology* 1985;62:39-43.

53. • White PF. Pharmacologic interactions of midazolam and ketamine in surgical patients. *Clinical Pharmacol Ther* 1982;31:280.

54. • White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction – Thiopental, ketamine and midazolam. *Anesthesiology* 1982;57:279-284.

55. • Dobson MB . Anaesthesia with ketamine and thiopentone for short surgical procedures. *Anaesthesia* 1978;33:268-270.

56. • Folis JD, Afonso S, Rowe GG. Systemic and coronary haemodynamic effects of ketamine in intact anaesthetized and unanaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 1975; 47:686-894.

57. • Smith G, Thorburn J, Vance UJP, Brown DM. The effects of ketamine on the canine coronary circulation. *Anaesthesia* 1979;34:555-561.

58. • Jackson APF, Dhadphale PR, Callaghan ML. Haemodynamic studies during induction of anaesthesia for open heart surgery

using diazepam and ketamine. *Br J Anaesth* 1978;50:375-377.

59. • Kumar SM, Kothary A, Zsigmond EK. Plasma free norepinephrine and epinephrine concentrations following diazepam-ketamine induction in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978;22:593-600.

60. • Kumar SM, Kothary SP, Zsigmond EK. Lack of cardiovascular simulation during endotracheal intubation in cardiac surgical patients anesthetized with diazepam-ketamine-pancuronium. *Clin Ther* 1980; 3:43 -48.

61. • Pedersen T, Engback J, Ording H, Viby-Mogensen J. Effect of vecuronium and pancuronium on cardiac performance and transmural myocardial perfusion during ketamine anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1984;28:443-446.

62. • Morray JP, Lynn AM, Stamm SJ et al. Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1984;63:895-899.

63. • Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, et al. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1985;62:287-293.

64. • Greely WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG. Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. *Anesthesiology* 1986 ;65:666-668.

65. • Laishley RS, Burrows FA, Lerman J, Roy WL. Effects of anesthetic induction regimens on oxygen saturation in cyanotic congenital heart disease. *Anesthesiology* 1986; 65: 673-677.

66. • Friesen RH, Henry DB. Cardiovascular changes in preterm neonates receiving isoflurane, halothane, fentanyl, and ketamine. *Anesthesiology* 1986;54:238-242.

67. • Burrows FA, Norton JB, Fewel J. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine in the neonatal lamb. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:10-15.

68. • Bourke DL, Malit LA, Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology* 1987; 66:153-156.

69. • Morel DR, Forster A, Gemperle M. Noninvasive evaluation of breathing pattern and thoracoabdominal motion following the infusion of ketamine or droperidol in humans. *Anesthesiology* 1986; 65:392-398.

70. • Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R et al. Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986; 65:492-499.

71. • Shulman D, Beardsmore CS, Aronson HB, Godfrey S. The effect of ketamine on the functional residual capacity in young children. *Anesthesiology* 1985; 62:551-556.

72. • Lumb PD, Silvay G, Weinreich AL, Shiang H. A comparison of the effects of continuous ketamine infusion and halothane on oxygenation during one-lung anesthesia in dogs. *Can Anaesth Soc J* 1979;26:394-401.

73. • Rees DI, Gaines GI. One lung anesthesia – a comparison of pulmonary gas exchange during anesthesia with ketamine or enflurane. *Anesth Analg* 1984; 63:521-525.

74. • Weinreich AL, Silvay G, Lumb PD. Continuous ketamine for one lung anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27:485-490.

75. • Rees DI, Howell ML. Ketamine-atracurium by continuous infusion as the sole anesthetic for pulmonary surgery. *Anesth Analg* 1986;65:860-864.

76. • Rogers SN, Benumof JL. Halothane and isoflurane do not decrease PaO<sub>2</sub> during one lung ventilation in intravenously anesthetized patients. *Anesth Analg* 1985; 64:946-954.

77. • Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesth* 1979;51:713-718.
78. • Strube PJ, Hallam PL. Ketamine by continuous infusion in status asthmaticus. *Anaesthesia* 1986;41:1017-1019.
79. • Rock MJ, DeLa Rocha SR, L'Homedieu CS, Truemper E. Use of ketamine in asthmatic children to treat respiratory failure refractory to conventional therapy. *Crit Car Med* 1986;14:514-516.
80. • Hommedieu CS, Arens JJ. The use of ketamine for the emergency intubation of patients with status asthmaticus. *Ann Emerg* 1987;16:568-571.
81. • van Wijhe M, Stricker BHC. Propofol apnoea with ketamine. *Br J Anaesth* 1986;58:573-574.
82. • Zsigmond EK, Matsuki A, Kothary SP, Jallad M. Arterial hypoxemia caused by intravenous ketamine. *Anesth Analg* 1976;55:311-314.
83. • Morgensen F, Mueller D, Valentin N. Glycopyrrolate during ketamine diazepam anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:332-336.
84. • White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52:231-239.
85. • White PF, Schuttler J, Shafer A. et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br J Anaesth* 1985;57:197-203.
86. • Tsai SK, Mok MS, Lee C. Ketamine potentiates pancuronium – induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 1987; 66:S179.
87. • Cronnelly R, Dretchen KL, Sokoll MD, Long JP. Ketamine myoneural activity and interaction with neuromuscular blocking agents. *Eur J Pharmacol* 1973; 22:17 -22.
88. • Marwaha J. Some mechanisms underlying actions of ketamine on electromechanical coupling in skeletal muscle. *J Neurosci Res* 1980; 5:43 -50.
89. • Laucomenta S, Walsh ES, Waterman AE et al. Effects of ketamine anesthesia on the metabolic response to pelvic surgery. *Br J Anaesth* 1984;56:493-497.
90. • Sakai T, Baba S, Ishihara H et al. Sudden diabetes insipidus induced by ketamine infusion. *Agressologic* 1986;27:499-500.
91. • Langsjö WMD, Salmi E, Kaisti K, Aalto S, et al. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology* 2004;100:1065-1071.
92. • Badrinath SK, Vazeery A, McCarthy RJ, Ivankovich AD. The effect of different methods of inducing anesthesia on intraocular pressure. *Anesthesiology* 1986;65:431-435.
93. • Atkinson PM, Taylor DI, Chetty N. Inhibition of platelet aggregation by ketamine hydrochloride. *Thromb Res* 1985;40:227-234.
94. • Heller W, Fuhrer G, Kuhner M et al. Haemostaseologische untersuchungen unter der anwendung von midazolam/ketamin. *Anaesthesist* 1986;35:419-422.
95. • Brock-Utne JG, Kallichurum S, Mankowitz E et al. Intrathecal ketamine with preservative – histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S Afr Med J* 1982;61:440-441.
96. • Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE et al. Epidural ketamine. A preliminary report. *Afr Med J* 1982;61:441-442.
97. • Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985;64:1161-1162.
98. • Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH et al. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33:16-21.
99. • Mok MS, Chan KH, Chung SK et al. Evaluation of the analgesic effect of epidural ketamine. *Anesth Analg* 1987;66:S121.
100. • Ravat F, Dorne R, Baechle JP et al. Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987;66:819-822.
101. • Kawana Y, Sato H, Shimada H et al. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations. *Anesth Analg* 1987;66:735-738.
102. • Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984;39:1023-1028.
103. • Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981; 53:805-810.
104. • Morgan AJ, Duckiewics TWS. Oral ketamine. *Anaesthesia* 1983;38:293.
105. • Idvall J, Holasek J, Stenberg P. Rectal ketamine for induction of anesthesia in children. *Anaesthesia* 1983;38:60-64.
106. • Malaquin JM. Ketamine par voie rectale pour l'induction del anesthésie pédiatrique. *Can Anesth Soc J* 1984;32:373-374.
107. • Cetina J. Schonende narkoseeinleitung bei kindern durch orale oder rektale ketamin-dehydrobenzperidol applikation. *Anesthesist* 1982;31:277-279.
108. • Maduska AL, Hajghassemali M. Arterial blood gases in mothers and infants during ketamine anesthesia for surgical delivery. *Anesth Analg* 1978;57:121-123.
109. • Swartz J, Cumming M, Biehel DR. The effect of ketamine anaesthesia on the acidotic fetal lamb. *Can J Anaesth* 1987;34:233-237.
110. • Dich-Nielsen J, Holasek J. Ketamine as induction agent for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:139-142.
111. • Bernstein K, Gisselsson L, Jacobsson L, Ohrlander S. Influence of two different anaesthetic agents on the newborn and the correlation between fetal oxygenation and induction-delivery time in elective caesarian section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:157-160.
112. • Schulteetus RR, Paulus DA, Sphor GL. Haemodynamic effects of ketamine and thiopentone during anesthetic induction for caesarean section. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:592-596.
113. • Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM et al. Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 1986;65:723-728.
114. • Coad NR, Mills PJ, Verma R, Ramasubramanian R. Evaluation of blood loss during section termination of pregnancy: ketamine compared with methoexitone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:253-255.
115. • Kochlar MM, Aykac I, Davidson PP, Fraley ED. Teratologic effects of d,1-2-(o-chlorophenyl)-2-(methyl-amino) cyclohexanone hydrochloride (ketamine) in rats. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1986;54:413-416.
116. • Cronin MM, Bousfield JD, Hewett EB et al. Ketamine anaesthesia for radiotherapy in small children. *Anaesthesia* 1972;27:135-142.
117. • Bennett JA, Bullimore JA. The use of ketamine hydrochloride anesthesia for radiotherapy in young children. *Br J Anaesth* 1973;45:197-201.
118. • Byer DE, Gould AB. Development of tolerance to ketamine in an infant undergoing repeated anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54:255-256.
119. • White PF. Use of continuous infusion versus intermittent

bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient's anesthesia. *Anesthesiology* 1983;59:294-300.

120. • White PF, Dworsky WA, Horai Y, Trevor AJ. Comparison of continuous infusion fentanyl or ketamine versus thiopental – determining the mean effective serum concentrations for outpatient's surgery. *Anesthesiology* 1983;59:564-569.

121. • Bion JF. Infusion analgesia for acute war injuries. *Anaesthesia* 1984;39:560-564.

122. • Jago RH, Restall J, Thompson MC. Ketamine and military anaesthesia. The effect of heavy papaveretum premedication and althesin induction on the incidence of emergence phenomena. *Anaesthesia* 1984;39:925-927.

123. • Restall J, Tully AM, Ward PJ, Kidd AG. Total intravenous anaesthesia for military surgery. A technique using ketamine, midazolam and vecuronium. *Anaesthesia* 1988;43:46-9.

124. • Tuman KJ, Keane DM, Spiess BD et al. Effects of high-dose fentanyl on fluid and vasopressor requirements after cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1988;2:419-429.

125. • Lees DE, Kim YD, Macnamara TE. The safety of Ketamine in pediatric neuromuscular disease. *Anesthesiol Rev* 1982; 9:17-21.

126. • Rasore-Quartino A, De Bellis P, Bertamino F, Rovei S. Atypical malignant hyperthermia. Observation of a case caused by ketamina. *Pathologica* 1985;77:609-617.

127. • FDA Drug Bulletin: "Ketamine abuse" FDA Drug Bull 1979, 9:24 .

128. • Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, et als. Evaluation of the neuroprotective effects of S(+)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1595-1603.

129. • Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The Synergistic Effect of Combined Treatment with Systemic Ketamine and Morphine on Experimentally Induced Windup-Like Pain in Humans. *Anesth Analg* 2004; 98:1574-1580.

130. • McCartney C, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of n-methyl-d-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98:1385-1400 ..

131. • Freo U, Ori C. Effects of anesthesia and recovery from ketamine racemate and enantiomers on regional cerebral glucose metabolism in rats. *Anesthesiology* 2004;100:1172-1178.

132. • Taniguchi T, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. The antiinflammatory effects of ketamine in endotoxemic rats during moderate and mild hypothermia. *Anesth Analg* 2004;98:1114-1120.

133. • Kwok R, Lim J, Chan M, Gin T, Chiu W. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1044-1049.

134. • Milne SE, Kenny GNC. Future developments. En; Total intravenous anaesthesia. Editor; Padfield NL. Editorial Butterworth Heinemann. Great Britain . 2000;284-297.

135. • Rogers R, Wise R, Painter D, Longe S, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2004;100:292-301.

136. • Van Elstraete A, Delanoue K, Fuzier V. Combination of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: Is ketamine plasma concentration adequate? *Anesthesiology* 2004;100:197-198.

137. • Lee JU, Kang BJ, Son SC. Effects of thiopental sodium, midazolam, propofol and ketamine on endothelial nitric oxide in rat thoracic aortic rings. *Anaesthesia* 2004;59:101-102.

138. • Taniguchi T, Takemoto Y, Kanakura H, Kidani Y, Yamamoto K. The dose-related effects of ketamine on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Anesth Analg* 2003;97:1769-1772.

139. • Alvarez P, Saavedra G, Hernandez A, Paeile C, Pelissier T. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003;99:969-975.

140. • Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: Postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:1092-1096..

141. • Schulte H, Graven N, Sollevi A, Jansson Y, Arendt NL, Segerdahl M. Pharmacological modulation of experimental phasic and tonic muscle pain by morphine, alfentanil and ketamine in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiolo Scand* 2003;47:1020-1030.

142. • Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Malledant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:843-847.

143. • Chaparro GLE, Chavez VA, Díaz CJC. Ketamina y analgesia preventiva en artroplastía primaria de cadera. Un estudio aleatorizado doble ciego. *Rev Colombiana de Anestesiol* 2003;31;85-91.

144. • Alvarez JJ, Vanegas HM. Ketamina. Controversias y estado actual. *Anest Mex* 1998;10; 2:74-282.