

## Anestesia Endovenosa Total en el Paciente de Alto Riesgo.

### Total Endovenous Anesthesia in the High-Risk Patient.

<sup>1</sup>Carranza-Cortés José Luis. <sup>1</sup>Exjefe de Anestesiología Hospital Universitario de Puebla. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Maestro en Comunicación y Tecnologías Educativas. Maestro en Investigación Clínica. <sup>2</sup>Pérez-Ramírez Porfirio Joel. <sup>2</sup>Exresidente de Anestesiología Hospital Universitario de Puebla- BUAP. México.

#### Anestesia en México 2021; 33(3):

Fecha de recepción julio 2021

Fecha de revisión julio 2021

Fecha de publicación septiembre 2021

ocarranza90@gmail.com

#### Resumen

**Introducción.** Las técnicas a doble compartimento están superando a las técnicas en donde los fármacos se administran por bolos endovenosos, en la primera existe una concentración plasmática uniforme y con menos variaciones en el comportamiento hemodinámico. El **objetivo** del presente estudio fue el determinar la utilidad de la infusión a doble compartimento de fentanilo y ketamina en el paciente de alto riesgo. **Material y método.** Se realizó un estudio descriptivo (Serie de Casos), longitudinal y abierto, en pacientes considerados como de alto riesgo, a quienes se les aplicó como técnica anestésica, infusión de ketamina y fentanilo a doble compartimento de acuerdo con cálculos farmacocinéticos en 50 y 100 % respectivamente a la dosis calculada. Se analizaron las variables hemodinámicas durante cuatro fases, mediante ANOVA y/o Análisis de Friedman, con valor  $p = 0.05$ . **Resultados.** Se estudiaron un total de 20 pacientes ( $N=20$ ), con una edad de  $X = 35.15$  años  $\pm$  DE 14.43; peso  $X = 63.35$   $\pm$  DE 11.74. Fueron considerados como estado Físico ASA III, los 20 pacientes (100 %). Se

observó mantenimiento en los valores del gasto cardiaco en las cuatro fases, así como en el resto de las variables de la oxigenación sistémica ( $p > 0.05$ ). La frecuencia cardiaca y la presión arterial media no muestran modificaciones en la comparación de parejas; sin diferencias estadísticamente significativas (valor de  $p > 0.05$ ). **Conclusiones.** Con base en los resultados obtenidos, consideramos que existe utilidad en la administración de ketamina más fentanilo con perfiles farmacocinéticos a las dosis recomendadas, sin presencia de efectos adversos.

**Palabras clave:** ketamina, fentanilo, perfiles farmacocinéticos.

#### Abstract

**Introduction.** Double-compartment techniques are surpassing techniques in which intravenous boluses of drugs are administered, by in the former there is a uniform plasma concentration and with fewer variations in hemodynamic behavior. The objective of the present study was to determine the usefulness of the double compartment infusion of fentanyl and ketamine in the

high-risk patient. **Material and method.** A descriptive study (Series of Cases), longitudinal and open, was carried out in patients considered as high risk, who were applied as an anesthetic technique, double compartment ketamine and fentanyl infusion according to pharmacokinetic calculations in 50 and 100% respectively -of the calculated dose-. Hemodynamic variables were analyzed during four phases, using ANOVA and / or Friedman analysis ( $p$  value = 0.05). **Results.** A total of 20 patients ( $N = 20$ ) were studied, with an age of  $X = 35.15$  years  $\pm$  SD 14.43; weight  $X = 63.35 \pm$  SD 11.74. Twenty patients (100%) were considered ASA III Physical state. Maintenance was observed in the cardiac output values in the four phases, as well as in the rest of the systemic oxygenation variables ( $p > 0.05$ ). Heart rate and mean arterial pressure do not show changes in the comparison of couples; without statistically significant differences ( $p$  value  $> 0.05$ ). **Conclusions.** Based on the results obtained, we consider that there is utility in the administration of ketamine plus fentanyl with pharmacokinetic profiles at the recommended doses, without the presence of adverse effects.

**Keywords:** ketamine, fentanyl, pharmacokinetic profiles.

## Introducción

El manejo anestésico del paciente de alto riesgo siempre ha sido una constante preocupación para al anestesiólogo; en él recae la responsabilidad de mantener estabilidad hemodinámica que garantice un aporte de oxígeno suficiente para cubrir las necesidades metabólicas. Con el estudio de nuevos fármacos como los opioides, se puede ofertar una hemodinamia aceptable y disminuir considerablemente el uso de halogenados y sus posibles reacciones secundarias (1,2).

El estudio de la vía endovenosa para la administración de anestésicos y opioides ha encontrado limitaciones en cuanto al efecto esperado, toda vez que la dosis calculada no tiene sustento y esto acarrea que se presenten fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, lo que impide un adecuado efecto terapéutico de la anestesia (3-5).

Por estas razones investigadores como *Paul White* (6,7), han realizado estudios en los cuales administran anestésicos y analgésicos endovenosos y contemplan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de ellos, como es; volumen de distribución, concentración plasmática y el aclaramiento plasmático. El autor considera que con

el conocimiento de estos valores se calcula las dosis de formas objetiva que cubre los dos compartimentos; el central que corresponde a la perfusión de órganos blanco y el profundo que representa la distribución y la perfusión a nivel tisular. Puntualiza que de esta forma se obtiene una adecuada y uniforme concentración plasmática, que favorece el plano anestésico.

Los analgésicos narcóticos como el *Fentanilo* son los más utilizados para este propósito. Existen reportes que consideran ser adecuados para brindar estabilidad hemodinámica en las intervenciones quirúrgicas que son consideradas de alto riesgo (8-11).

La Ketamina es un anestésico endovenoso químicamente relacionado con la fenciclidina y la cicloexamina, tiene un peso molecular de 2.48 y un  $pK$  de 7.5. Es soluble en agua y su solubilidad es diez veces mayor que la del tiopental sódico. Produce a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), acción anestésica disociativa, la cual ha sido descrita como una disociación electrofisiológica funcional, entre el sistema límbico y el sistema tálamo-neocortical.

Los efectos cardiovasculares de la ketamina se dan por estimulación cardiovascular, la cual no altera los barorreceptores directamente, pero bloquea la bradicardia producida por estimulación del nervio depresor. Produce además acciones farmacocinéticas, por estimulación directa de estructuras del SNC; directamente dilata la pared muscular vascular mientras causa vasoconstricción mediada por acción simpática. Eleva la presión de la arteria pulmonar y el trabajo ventricular derecho para incrementar la resistencia vascular pulmonar (12).

La Ketamina es metabolizada extensamente por el sistema enzimático del hígado, por unas vías bien establecidas de biotransformación, por N- desmetilación vía enzima citocromo p-450, para formar nor-ketamina (metabolito 1); este puede ser hidrolizado en una o más posiciones en la estructura ciclohexanona para formar hidroxi- norketamina (13). Existe una amplia aplicación clínica para la ketamina, considerando sus propiedades físico- químicas (14,15), han reportado condiciones de seguridad en su administración, por lo que se indica su utilización en anestesiología.

## Planteamiento del problema

La administración de anestesia endovenosa total en infusión a doble compartimento reporta una concentración plasmática uniforme, que da como

resultado ausencia de fluctuaciones en el mantenimiento del plano anestésico.

Las propiedades fisicoquímicas del citrato de fentanilo le confieren actividad analgésica con un efecto cardiovascular adecuado, por lo cual se propone para el paciente con compromiso cardiovascular. La ketamina presenta propiedades farmacodinámicas atractivas como lo es el efecto inotrópico positivo, el cual resulta indispensable para incrementar el gasto cardiaco en los pacientes de alto riesgo. Considerando las propiedades farmacológicas de ambos medicamentos, contemplamos que el utilizarlos en una misma infusión en porcentajes de 100% para fentanilo y 50% para ketamina, de acuerdo con su dosis correspondiente en doble compartimento, puede ser útil en el paciente de alto riesgo.

Por lo descrito, se formula la siguiente pregunta científica:

*¿Existe utilidad en el patrón hemodinámico el utilizar anestesia endovenosa total en doble compartimento, con la mezcla fentanilo 100 y ketamina 50%, en el paciente de alto riesgo?*

### El objetivo general

Determinar la utilidad de la infusión a doble compartimento de fentanilo 100% y ketamina 50%, sobre las variables hemodinámicas en el paciente de alto riesgo.

### Hipótesis nula:

La administración a doble compartimento de fentanilo más ketamina, no produce cambios en el comportamiento hemodinámico de los grupos, siendo estos al azar.

### Hipótesis alterna:

La administración a doble compartimento de ketamina más fentanilo durante el transoperatorio, produce modificaciones en las variables hemodinámicas entre los grupos, siendo estas significativas.

### Material y método

Se realizó un estudio serie de casos; prospectivo, longitudinal, abierto y unicéntrico en pacientes considerados como de alto riesgo, bajo los siguientes criterios: a) paciente con estado físico mayor a II (ASA), b) edad comprendida entre 17 y 65 años; c) cirugía electiva o de urgencia; d) sin datos clínicos de choque hemorrágico;

e) sin apoyo de inotrópicos; y f) que aceptaron por escrito la aplicación del procedimiento.

Método. Los pacientes de cirugía electiva se entrevistaron en la consulta anestésica, y a los pacientes de urgencia se les comento en qué consistía el procedimiento en la sala de recuperación anestésica y antes de ingresar al quirófano.

Inducción. Se calcularon los perfiles farmacocinéticos para aplicar la técnica a doble compartimento que consiste en lo siguiente: para el fentanilo, la concentración plasmática ( $C_p$ :  $\mu\text{g/mL}$ ) fue de 0.03; el volumen de distribución ( $V_{dss}$ :  $1 \times \text{kg}$ ) de 4; el  $V_d$  ( $\text{mL/kg}$ ) 600 y el aclaramiento plasmático ( $Cl$ :  $\text{mL} \times \text{kg} \times \text{min}$ ) de 13.

Para ketamina la  $C_p$  es de 2.0; el  $v_{dss}$  de 0.3, el  $V_d$  500 y el  $Cl$  de 18. A estos valores se les aplicó las siguientes operaciones:

1. Dosis de Carga:  $C_p \times V_d = \mu\text{g}$ . Se aplica únicamente antes de la inducción de la anestesia.
2. Dosis de Mantenimiento:  $C_p \times Cl =$  Se aplica en infusión cada hora

Para contrarrestar los efectos alucinógenos de la ketamina, se administró diazepam a razón de 0.100 mg/kg a una sola dosis durante la inducción de la anestesia. Una vez realizados estas operaciones, se aplicó en infusión el 100 % de los microgramos resultantes del cálculo del fentanilo, y solo el 50% de los resultados del cálculo de la ketamina. Para la inducción se administró además bromuro de vecuronio a razón de 0.100 mg/kg, y para el mantenimiento 0.020 mg/kg, cada 20 minutos. La fracción inspirada de oxígeno fue de 60% ( $FIO_2$ : 0.060 %). Como medida de rescate en caso de datos de plano anestésico insuficiente se aplicó una dosis de ketamina a razón de 1 mg/kg.

Posterior a la intubación endotraqueal, se realizó la cateterización de la vena subclavia y de la arteria radial izquierda previa prueba de Allen, para determinar tomas seriadas de gases arteriales y venosos y realizar taller de gases.

Se monitorizo además la presión arterial media directa (PAMd), y frecuencia cardiaca (FC), en  $V_5$  modificado.

La reposición de pérdidas insensibles y exposición quirúrgica fue a razón de 4 más 6 mL/kg/h, respectivamente y los volúmenes urinarios por hora fue a razón de  $1 \times 1$ . Esto fue repuesto con solución de Ringer Lactado. Las pérdidas hemáticas a razón de 1 mL/1 mL e polimerizado de

gelatina al 3.5%. Para la transfusión de hemoderivados, utilizamos como indicadores; el  $\text{CaO}_2 < 15$  volúmenes %; déficit de base ( $> -7$  mEq), y el comportamiento del patrón metabólico en la gasometría arterial.

Con los reportes de los gases en sangre arteriales y venosos, se realizan las operaciones para obtener el Gasto Cardíaco ( $Q_t$ ), y las variables de la oxigenación sistémica mediante el principio de Fick, esto es; disponibilidad o transporte de oxígeno ( $\text{DO}_2$ ), consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ), tasa de extracción de oxígeno ( $\text{O}_2\text{ER}$ ) y resistencias periféricas totales (RPT).

Estas variables de estudio fueron analizadas en cuatro cortes que son: F1 que corresponde al basal y es posterior a la intubación endotraqueal; F2, que es posterior al inicio de la intervención quirúrgica; F3, que corresponde al transoperatorio, y F4 que es al finalizar el procedimiento quirúrgico.

Después de la intervención quirúrgica los pacientes permanecieron en la unidad de cuidado postanestesia por tres horas, hasta su estabilización y posteriormente decidir su ingreso a servicio tratante o a la Unidad de Cuidados Intensivos.

El análisis estadístico utilizado para evaluar las variables paramétricas con distribución normal ANOVA de medidas repetidas, con  $p < 0.05$ . Para las variables que no cubrieron el supuesto de normalidad (análisis de Shapiro-Wilk mayor a 0.05), se utilizó la Prueba de Friedman con valor de  $p < 0.05$ . Para la realización de los ejercicios estadísticos de este estudio se utilizó SPSS Statistic 25.

## Resultados

Se estudiaron un total de 20 pacientes ( $N=20$ ), fueron considerados como estado físico III (100 %). Los valores antropométricos refieren lo siguiente: edad  $X= 35.15$  años  $\pm$  DE 14.43, con peso  $X= 63.35$  kilogramos  $\pm$  DE 11.75.

El comportamiento hemodinámico fue analizado mediante ANOVA de medidas repetidas y/o Prueba de Friedman para variables con distribución no normal, con valor de  $p= 0.05$ .

En la FC se observó un comportamiento uniforme desde la fase uno, con valores que se consideran aceptables durante un transoperatorio de riesgo. De acuerdo con el análisis de Shapiro- Wilk, la distribución no cubría el

supuesto de normalidad, por lo que se aplicó prueba de Friedman, sin diferencias estadísticamente significativas entre las parejas ( $p= 0.537$ ).

La PAMd, muestra un comportamiento parecido al de la FC. Se analizó con prueba de Friedman, por distribución no normal. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p= 0.212$ )

En el gasto cardíaco exhibe un aumento discreto al iniciar la intervención quirúrgica, normalizándose en las fases 3 y 4. La distribución de las variables cubren el supuesto de normalidad, se aplica ANOVA de medidas repetidas, reportando que de acuerdo con el análisis de parejas de Bonferroni, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (valor  $p= 0.053$ ).

El comportamiento de la  $\text{DO}_2$  fue constante, sin reportar fluctuaciones, se analizó en componente entre los grupos mediante análisis de Friedman, por no cubrir el supuesto de normalidad. No se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas (valor de  $p= 0.247$ ).

El consumo de oxígeno expone unos valores estables, no alterados por demandas metabólicas. Fueron analizados los grupos mediante ANOVA de medidas repetidas; el análisis de Bonferroni muestra que no existen evidencias de diferencias estadísticamente significativas (valor  $p= 1.0$ ).

La tasa de extracción de oxígeno conserva sus valores desde el inicio, no hay cambios los valores entre los grupos; son considerados normales y fueron analizados por prueba de

por no cubrir el supuesto de normalidad, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.082$ ).

Las resistencias vasculares sistémicas mantienen una disminución desde la fase 1, hasta la fase 4; los valores reportados se encuentran en el rango de los límites menores aceptados. La distribución de las variables no es normal, por lo que se aplica prueba de Friedman. Se reporta que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (valor  $p= 0.957$ ).

**Tabla 1: Variables hemodinámicas**

Variable	F1	F2	F3	F4	Valor P
Gasto Cardíaco	6.74 ± 1.52	7.67 ± 1.06	6.84 ± 1.52	6.66 ± 1.28	0.053 *
Do2	1018.9 ± 176	1082.8 ± 152	1042.2 ± 145.2	1002.10 ± 133	0.247 **
Vo2	246.5 ± 9.38	247 ± 8.96	246.5 ± 8.91	246.9 ± 8.47	1.00 *
O2er	23.64 ± 1.72	24.10 ± 2.75	25.4 ± 2.08	25.5 ± 1.31	0.082 **
Rvs	838 ± 81.9	827.3 ± 79.5	824.35 ± 74.5	828.85 ± 53.04	0.957 **
FC	97.45 ± 15.91	96.95 ± 16.31	96.25 ± 12.5	95.90 ± 11.18	0.537 **
Pam	84.65 ± 13.42	89.30 ± 13.19	89 ± 10.21	85.40 ± 7.85	0.212 **

Valor en media aritmética ± desviación estándar

\*Anova de medidas repetidas  $p > 0.05$  \*\*Análisis de Friedman  $p > 0.05$

En virtud de que los pacientes fueron considerados como de alto riesgo, a ninguno de ellos fue recomendable la extubación en forma temprana, por lo que permanecieron con apoyo ventilatorio asistido en la unidad de cuidado postanestesia, hasta el destete del ventilador y la extubación.

En cuatro de los pacientes se enviaron a la Unidad de Cuidados Intensivos por su estado crítico y la imposibilidad de estabilización en menos de 12 horas.

Durante la monitorización transoperatoria, no se reportaron datos de plano anestésico insuficiente (sudoración, taquicardia, lagrimeo), ni complicaciones postoperatorias que fueran inherentes a la técnica anestésica. En la (Tabla 2), se presentan los diagnósticos quirúrgicos de los pacientes del estudio.

**Tabla 2: Indicaciones quirúrgicas**

Diagnóstico quirúrgico	Pacientes
Abdomen agudo	5
Herida proyectil arma de fuego	2
Contusión profunda de abdomen	3
Herida instrumento punzocortante en tórax	3
Piocolécisto	3
Adenocarcinoma gástrico	2
Coledocolitiasis	2
Total	20

## Discusión

Clínicamente la ketamina aparece como un estimulante directo del aparato cardiovascular, aumentando la FC y la presión arterial (16). Otros autores hacen mención que este efecto se lleva a cabo principalmente por estimulación de estructuras del SNC mediada por el simpático (17). En nuestro estudio observamos que la FC y la PAMd, se mantuvieron estables durante las cuatro fases, por lo que compartimos lo descrito por los autores (16). El efecto resulta benéfico para el comportamiento hemodinámico del paciente de alto riesgo, que pueden presentar oscilaciones en estas variables y comprometer otros aparatos y sistemas, principalmente durante el transoperatorio, que es la etapa que determina una buena o mala evolución postoperatoria.

Paul White (18), describe en un estudio en donde analizo el comportamiento de dos grupos; uno de los cuales se les administró fentanilo y ketamina en infusión y al otro grupo se administró en bolos. Sus comentarios finales describen lo siguiente: Con la infusión continua, las dosis de fentanilo y ketamina requeridas disminuyeron un 45% y un 43% respectivamente. Los tiempos de despertar disminuyeron significativamente, 62% y 60%, en los grupos de infusión y administración en bolos respectivamente. El autor concluye que la infusión continua de fentanilo (0,1 µg, kg<sup>-1</sup>, min<sup>-1</sup>) o ketamina (50 µg, kg<sup>-1</sup>, min<sup>-1</sup>) reduce significativamente el requisito de dosificación del fármaco, mejora las condiciones intraoperatorias y disminuye el tiempo de recuperación en comparación con la tradicional técnica de bolo intermitente. En nuestro estudio el tiempo de despertar fue más prolongado, el tiempo anestésico-quirúrgico no fue menor a 120 minutos y las dosis de los medicamentos fueron mucho mayores a las que describe el estudio, por tal razón manteníamos a los pacientes en estricta vigilancia en la unidad de cuidado postanestesia.

Otros autores describen (19), que en los pacientes muy graves o lesionados responden al efecto de la ketamina con bradicardia e hipotensiones arteriales inesperadas, y que puede tener su origen en la incapacidad de este agente para ejercer en ellos su acción simpaticomimética que equilibra los efectos depresores cardiovasculares. Sin embargo, en otros estudios realizados por nuestro grupo de trabajo (20-23), no hemos apreciado estas variaciones

sobre la FC y PAMd, a pesar de haberse manejado pacientes seriamente comprometidos sistémicamente; se observaron registros del gasto cardiaco en valores óptimos, con una evolución postoperatoria adecuada.

Otros investigadores (24), han estudiado el comportamiento del consumo de oxígeno utilizando anestesia endovenosa. En este estudio descriptivo en donde realizan varios cortes para analizar, determinan que existen fluctuaciones durante las diferentes mediciones. Describen en un inicio, un descenso en el V02 hasta del 29 % después de la intubación endotraqueal, efecto que repercute en la FC y la PAMd. Un efecto contrario observó en el consumo de oxígeno, con un aumento de hasta 12%, durante la incisión quirúrgica. Durante el primer tiempo del postoperatorio, los investigadores señalan que existe una mayor depresión del V02 de oxígeno de 15.44%, acompañado de disminución en los registros de la PAM. Durante el evento cuatro se observó que continua el descenso en el V02, hasta en un 28.75%, junto con la FC. En evento 5 y 6, el consumo de oxígeno asciende en menor cantidad, aunado a la FC y la PAMd. Los autores atribuyen esta variabilidad en los registros comentados, que los factores contribuyentes pueden depender del estímulo quirúrgico y de la profundidad anestésica.

En otro estudio comparativo (25), analizan el comportamiento del V02, la FC y la PAM, en dos grupos: el grupo uno recibió anestesia endovenosa total; el grupo dos, recibió anestesia general balanceada.

Se realizan seis cortes para analizar el efecto dentro de los grupos y entre los grupos, y señalan una disminución más acentuada en el V02, en la FC y en la PAM, en el grupo de anestesia endovenosa total en los cortes 4 y 5, con diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.01$ ). Estos efectos los atribuyen a la potencia anestesia de uno y otro grupo.

Nosotros concordamos con lo descrito por *Fernández Daza* y colaboradores (24,25), en nuestro estudio realizamos cuatro cortes para medición del V02, mediante ANOVA de medidas repetidas y/ Prueba de *Friedman*. Observamos que no existieron variaciones dentro de los grupos, y no se reportaron diferencias estadísticamente significativas. Retomamos la tesis de estos autores, que atribuyen estas variaciones en el V02, al estímulo quirúrgico y a la profundidad anestésica. La

estrategia de anestesia endovenosa total sostiene una concentración plasmática más uniforme y esto puede ser lo que contribuyó a que en la FC y en la PAM, no existieran modificaciones estadísticamente significativas.

## Conclusiones

De acuerdo con los hallazgos reportados en el presente estudio, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El utilizar como técnica endovenosa total a doble compartimento a dos agentes con propiedades farmacodinámicas diferentes reportó un comportamiento hemodinámico uniforme; a pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, los valores reportados se consideran adecuados, lo que representa relevancia clínica. A pesar de que no fue uno de los objetivos del estudio, consideramos que la utilización de Fentanilo más ketamina, favorece el postoperatorio inmediato, al brindar analgesia residual.
2. La utilización de ketamina en doble compartimento al 50% de la dosis, evito etapas posibles de taquicardia e hipertensión, o en el más grave de los casos como lo reportaron algunos autores (19), una respuesta paradójica en la FC y en la presión arterial.
3. De acuerdo con los objetivos planteados, y a la formulación de la pregunta científica, se determina que existe utilidad en el patrón hemodinámico el utilizar anestesia endovenosa total en doble compartimento, con la mezcla de ketamina al 50% y fentanilo 100%, en el paciente de alto riesgo.
4. En lo referente a la hipótesis alterna, esta es rechazada; no se reportaron cambios estadísticamente significativos, por lo que se acepta la hipótesis nula que precisa que con la terapia implementada no existen diferencias entre los grupos.

## Referencias

1. Liu J, Lastr MJ, et al. Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1991; 72: 785-798. DOI: 10.1213/00000539-199106000-00012



2. Lerman j, Sikich N, et al. The Pharmacology of sevoflurano in infants and children. *Anesthesiology* 1994; 4: 814- 823. DOI: 10.1097/00000542-199404000-00014
3. Shafer A, Doze VA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348- 356. DOI: 10.1097/00000542-198809000-00011
4. Servin F, Farinotti R, et al. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidity obese patients receiving nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 78: 657- 665. DOI: 10.1097 / 00000542-199304000-00008
5. Geps E, Camu F, et al. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256- 1262. PMID: 3500657
6. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989; 68: 161- 171. DOI: 10.1213 / 00000539-198902000-00017
7. White PF, Dworsky WA, et al. Comparisons of continuous infusions fentanyl or ketamine versus thiopental-determining the means effective serum concentrations for out patients surgery. *Anesthesiology* 1983; 59: 564- 569. DOI 10.1097/00000542-198312000-00016
8. Silverstein JH, Rieders MF, et al. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg* 1993; 76: 618- 621. DOI: 10.1213 / 00000539-199303000-00030
9. Hall IR, Molderhauer CC, et al. Fentanyl plasma concentrations maintained by a simple infusion scheme in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993; 76: 957- 963. DOI: 10.1213 / 00000539-199305000-00007
10. Jensen C, Cabeza S. Continuous fentanyl infusion in children following open heart surgery. *Crit Care Nurs* 1996; 16: 113- 118. <https://doi.org/10.4037/ccn1996.16.2.113>
11. Barr J, Donner A. optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995; 11: 827-847. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(18\)30041-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(18)30041-1)
12. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first-twenty five years of clinical experience. *Can J Anesth* 1989; 36: 187- 197. DOI: 10.1007/BF03011442 · Source: PubMed
13. White PF, Walter LW, et al. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119- 136. DOI: 0003- 3022/82/0200/0119
14. Sher MH. Slow dose ketamine a new technique. *Anesth Intensive care* 1980; 8: 359- 366. <https://doi.org/10.1177/0310057X8000800314>
15. Idvall J, Ahlgren I, et al. Ketamine infusions: Pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anesth* 1979; 51: 1167- 1172. <https://doi.org/10.1093/bja/51.12.1167>
16. Twee WA, Minuck MS, et al. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37: 613- 619. DOI: 0000542-197212000-00008
17. Chodoff P. evidence for central adrenergic action of ketamine. *Anesth Analg* 1972; 51: 247- 250. DOI=00000539-197203000-0002
18. White PF. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1983, 59(4):294-300. DOI: 10.1097 / 00000542-198310000-00005
19. Waxman K, Shoemaker WC, et al. Cardiovascular effects of anesthetic with ketamina. *Anesth Analg* 1980; 59: 355- 358. PMID: 7189381
20. Carranza Cortés JL, Matamoros Moreno JS. Perfiles farmacocinéticos de la Ketamina: ¿existe repuesta hemodinámica en el paciente con choque hemorrágico? *Anestesia en México* 1998; 10: 191- 195.
21. Carranza Cortés JL, Rivera Dinorín MA, Sotomayor Macín LP. Choque hemorrágico transoperatorio analizado por el principio de Fick. *Rev Mex Anest* 1998; 21: 243- 247. ID: lil-248392
22. Carranza Cortés JL, Rivera Dinorín MA. Reposición de volumen en el choque hemorrágico transoperatorio: repercusiones sobre el comportamiento hemodinámico y gasométrico. *TRAUMA* 1998; 1: 59- 63.
23. Carranza-Cortés JL, González-Rodríguez A. Perfiles farmacocinéticos de la Ketamina: ¿mejora el gasto cardiaco en el paciente séptico? *Revista Anestesia en México* 2013; 25: 4-10.
24. Fernández-Daza PL, Rodríguez-Vanessa M, González-Velázquez MA, y Cols. Monitorización no invasiva del consumo de oxígeno durante la anestesia total endovenosa. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2000; 45(3). 122-127.
25. Fernández-Daza PL, Rodríguez MV, Ortega J, y Cols. Vigilancia del consumo de oxígeno durante la anestesia total endovenosa y la anestesia general balanceada. *Rev Asoc Med Crit y Ter Int* 2001; 15 (1): 5-10.