

Modificación de los parámetros hemodinámicos y BIS durante la inducción con propofol versus propofol-ketamina en pacientes pediátricos

Dr. Juan Manuel Alarcón-Almanza,* Dr. Julio Castro-Ortega,* Dra. Diana Moyao-García,**
Dr. Juan Carlos Ramírez-Mora*

* Médico Anestesiólogo adscrito al Departamento de Anestesiología y Algología.

** Jefe del Servicio del Departamento de Anestesiología y Algología.

Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Manuel Alarcón Almanza
Dr. Márquez Núm. 162,
Colonia Doctores, 06720, Del. Cuauhtémoc,
México, D.F.
Tel: 52289917, ext. 2230
E-mail: alarcnalmanza@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 24-03-15

Aceptado para publicación: 10-07-15

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El manejo anestésico se engloba en tres fases: inducción, mantenimiento y emersión. Los fármacos intravenosos en la inducción tienen como objetivo mantener estabilidad y hemostasia en el paciente. Los fármacos más empleados para este fin no logran completamente este objetivo. La tendencia para contrarrestar estos efectos adversos consiste en combinar fármacos con mecanismo de acción diferente. **Material y métodos:** Estudio de ensayo clínico aleatorizado, ciego, que incluyó pacientes de 1-10 años, ASA I-III, cirugía electiva, bajo anestesia general balanceada. Se formaron dos grupos: grupo propofol (grupo p) se administraron 3 mg/kg, grupo propofol-ketamina (grupo pk) se administró propofol 2.5 mg/kg y ketamina 0.5 mg/kg durante la inducción. Se registraron signos vitales basales, al minuto 1, 3 (intubación endotraqueal), 5, 10 y a los 15 minutos. **Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes, 15 para el grupo p y 14 para el grupo pk. Tanto la frecuencia cardíaca, tensión arterial (sistólica, diastólica y media) y el índice bispectral disminuyeron en el grupo p, no así en el grupo pk donde los signos vitales se mantuvieron estables. La saturación no tuvo modificaciones en ningún grupo. Sin diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** La combinación de propofol-ketamina comparado con el propofol como inductor único clínicamente ofrece mayor estabilidad hemodinámica.

Palabras clave: Parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de O₂), índice bispectral (BIS), propofol, ketamina.

SUMMARY

The anesthetic management is included in three phases: induction, maintenance and emersion. Intravenous drugs in inducing aim to maintain stability and hemostasis in the patients. The drugs most used for this purpose does not fully achieve this goal. The tendency to counteract these adverse effects of combining drugs with different action drugs. **Material and methods:** Blind randomized clinical trials study, which included patients from 1-10 years, ASA I-III elective surgery under general anesthesia. Two groups were formed. Propofol group (group p) 3 mg/kg of propofol was administered. Propofol ketamine group (group pk) propofol 2.5 mg/kg was administered and ketamine 0.5 mg/kg during induction. Baseline vital signs were recorded, at 1, 3 (endotracheal intubation), 5, 10 and 15 minutes. **Results:** 29 patients were included, 15 p group and 14 pk group. Both heart rate, blood pressure (systolic, diastolic and mean) and bispectral index decrease in the p group, not so in the pk group where vital signs were stable. Saturation did not change in any group. No statistically significant differences. **Conclusions:** The combination of propofol,

ketamine compared with propofol as the only clinically inductor provides greater hemodynamic stability.

Key words: *Hemodynamic parameters (heart rate, blood pressure, O₂ saturation), bispectral index, propofol, ketamine.*

INTRODUCCIÓN

El acto anestésico se lleva a cabo en un período de tiempo variable cuya duración depende del procedimiento diagnóstico o terapéutico a realizar. Este período de tiempo comprende tres fases: inducción, mantenimiento y emersión.

La primera fase es la transición del estado de vigilia al de hipnosis, se logra mediante fármacos que pueden ser intravenosos (tiopental, propofol) o bien inhalatorios (sevoflurano)⁽¹⁾. Desafortunadamente, el aforismo «si la inducción es tormentosa todo el curso de la anestesia será también tormentoso» es muy cierto⁽¹⁻³⁾.

Durante la inducción, el organismo está sometido a cambios bruscos en su homeostasis en un período muy corto de tiempo. Se puede presentar inestabilidad hemodinámica, dificultad con el manejo de la vía aérea, reacciones adversas a medicamentos por mencionar algunas situaciones que pueden poner en peligro la vida de los pacientes. La inducción es una fase crítica de la anestesia, la cual debe ser conducida con tanta suavidad, seguridad y destreza como sea posible. Por lo que resulta indispensable emplear técnicas anestésicas que brinden la mayor estabilidad en la homeostasis del paciente, para este fin se han descrito diferentes técnicas que implican la combinación de procedimientos y fármacos, dependiendo del estado físico del paciente y el procedimiento diagnóstico o terapéutico a realizar. De los fármacos empleados en combinación se han encontrado el propofol y la ketamina.

En la práctica diaria y a pesar de que el propofol es un fármaco utilizado frecuentemente por el anestesiólogo pediatra, seguro y aprobado por organismos como la FDA para su uso, con excepción del paciente recién nacido. Observamos modificaciones mínimas sobre la frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (sistólica, diastólica y media), y a su vez de una forma indirecta sobre la saturación periférica de oxígeno (SpO₂). Es un 2, 6 di-isopropil fenol, con inicio de su acción a los 30 segundos aproximadamente y una rápida recuperación. Su mecanismo de acción es en membranas lipídicas y en sistema transmisor inhibitorio GABAa al aumentar la conductancia del ion cloro y a dosis altas puede desensibilizar el receptor GABAa con supresión del sistema inhibitorio en la membrana postsináptica en el sistema límbico. Sigue una correlación entre potencia anestésica y liposolubilidad. Reduce el flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico de oxígeno cerebral. El propofol produce mayor descenso de la presión arterial comparado con dosis equipotentes de tiopental. Los efectos hipotensivos producen un aumento compensatorio

del gasto cardíaco y del llenado ventricular pero no así de la frecuencia cardíaca (efecto simpaticolítico y vagotónico). Los efectos hemodinámicos del propofol son más acentuados en los pacientes deshidratados (hipovolémicos) y en ancianos, así como en pacientes con compromiso ventricular izquierdo.

La ketamina es un derivado de la fenciclidina. Potente agente hipnótico y analgésico. Los mecanismos de acción a nivel molecular permanecen desconocidos. Parece deprimir selectivamente la función normal del córtex y tálamo, mientras aumenta la actividad del sistema límbico. Se sugiere un mecanismo que involucra a los receptores opiáceos por la reversión de los efectos de la ketamina por la naloxona. También pueden estar involucrados los receptores de la serotonina, noradrenalina y muscarínicos de la acetilcolina. Produce un estado de inconsciencia llamado «anestesia disociativa» caracterizado por el mantenimiento de los reflejos y movimientos coordinados pero no conscientes. La analgesia que produce es profunda pero la amnesia puede ser incompleta. La ketamina produce un aumento importante de la presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral de oxígeno y presión intraocular. El efecto de la ketamina sobre el sistema cardiovascular se manifiesta por un aumento de la presión arterial sistólica de 20-40 mmHg aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y consumo de oxígeno. También se elevan las resistencias vasculares pulmonares. Estos efectos son secundarios a un aumento de la actividad simpática.

Con base en lo anterior en 1995 Hui y cols. combinaron el propofol a dosis de 1.85 mg/kg y ketamina a 0.66 mg/kg en mujeres adultas en edad fértil que requirieron anestesia general para procedimientos ginecoobstétricos observando que la combinación es aditiva en hipnosis y anestesia preservando adecuada estabilidad hemodinámica⁽⁴⁾. Santiveri y cols. en 2006 utilizando la combinación a dosis de 0.45 mg/kg para propofol y 0.45 mg/kg para ketamina, para obtener sedación en pacientes oftalmológicos adultos de la octava década de la vida que requerían bloqueo retrobulbar consiguieron mejores condiciones para la realización de la técnica regional comparado con midazolam IV, sin presentar efectos adversos de la sedación⁽⁵⁾. Incluso, aunque es sabido que a dosis de inducción la ketamina está contraindicada en el paciente neuroquirúrgico por los efectos sobre la presión intracraneal y el consumo metabólico de oxígeno así como los efectos simpaticomiméticos típicos. Sakai y cols. utilizaron la combinación de propofol a 2 mg/kg y ketamina a 2.5 mg/kg en pacientes adultos jóvenes en procedimientos menores de neurocirugía, donde además se monitorizó el flujo sanguíneo cerebral, sugiriendo que la

ketamina no tiene influencia sobre la velocidad del flujo de la arteria cerebral media o la respuesta cerebrovascular al CO₂ medido con Doppler transcraneal⁽⁶⁾. Esta combinación de ketamina a 0.94 mg/mL como adyuvante del propofol a 300 mg/kg/h también se ha empleado en cirugía ambulatoria con disminución de la dosis de rescate con opioides⁽⁷⁾.

En la práctica de la anestesiología pediátrica se han intentado estrategias para mantener la homeostasis del paciente durante la inducción anestésica. Tomatir en 2004 utilizó para la inducción de pacientes entre los 7 y 9 años sometidos a resonancia magnética propofol a 2.5 mg/kg junto con ketamina a 0.5 mg/kg, en bolo conjunto, observando que la conjunción de inductores preservó la estabilidad hemodinámica sin cambios en la duración y calidad de recuperación de los pacientes en comparación con su grupo control que fue de propofol a 3 mg/kg⁽⁸⁾.

Goel y cols., en un ensayo clínico de pacientes sometidos a procedimientos de diversas especialidades quirúrgicas de 1 a 8 años de edad en la inducción requirieron inserción de mascarilla laríngea (LMA), usando propofol a 2.5 mg/kg y ketamina a 0.5 mg/kg, obtuvieron mejores condiciones de inserción de mascarilla laríngea, así como nulo recuerdo intraoperatorio o pesadillas en el seguimiento postoperatorio comparado con el grupo que requirió midazolam como coadyuvante⁽⁹⁾. Aunque estos resultados no hayan sido semejantes con los reportados por otros autores⁽¹⁰⁾.

Ulgey Ayse y cols. no sólo combinaron la ketamina y el propofol sino también agregaron la dexmedetomidina. Encontrando que la adición de dexmedetomidina a la combinación propofol-ketamina reduce la necesidad de apoyo respiratorio, disminución de los movimientos durante una maniobra o estímulo doloroso, disminuyendo a su vez el tiempo de recuperación y siempre preservando la estabilidad hemodinámica⁽¹¹⁾. Algunos autores han agregado en sus investigaciones en las que utilizan el propofol-ketamina el empleo de paracetamol, encontrando que su administración IV de este último fármaco disminuye el consumo de propofol-ketamina⁽¹²⁾.

En la emersión se pueden presentar eventos relacionados con el mal manejo de secreciones, comprometiendo el control de la vía aérea en el paciente que apenas va recobrando la conciencia; disminución de los reflejos protectores. Es durante esta etapa cuando los pacientes tienden más a presentar problemas de excitación postanestésica, vómito u obstrucción respiratoria, efectos de los cuales pueden ser minimizados empleando fármacos adecuados a dosis adecuadas durante la inducción o mantenimiento de la anestesia^(1,3,4,9).

Actualmente, la combinación de los fármacos inductores así como la implementación de su adecuada vigilancia eleva la seguridad de los procedimientos anestésicos, siendo esto un punto cardinal a considerar, y en las últimas décadas la monitorización ha permitido disminuir considerablemente la morbilidad postoperatoria.

La vigilancia comienza con las observaciones básicas de la frecuencia cardíaca, tensión arterial, la respiración y la temperatura. Lo esencial de la vigilancia básica consiste en utilizar los sentidos de la vista, el oído y el tacto para integrar todos los datos que proporcionan los monitores.

La monitorización hemodinámica tradicional no invasiva consiste en la medición continua del electrocardiograma (ECG), tensión arterial (TA), saturación periférica de O₂ (SpO₂), medición del CO₂ al final de la expiración (CO₂). Todo con la finalidad de prevenir cualquier evento adverso y ayudar a diagnosticar complicaciones rápidamente⁽¹⁾.

En los últimos años se ha incorporado tecnología que permite monitorear la profundidad anestésica como es el caso del índice bispectral (BIS). El BIS interrelaciona frecuencias del electroencefalograma (EEG)^(1,3).

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo autorización del Comité de Ética e Investigación de la institución, se efectuó un ensayo clínico, aleatorizado, ciego; que incluyó a pacientes programados para cirugía electiva de diferentes especialidades en el período comprendido entre enero de 2009 a julio de 2010. Pacientes con estado físico ASA I a III, ambos géneros, edad entre 1 y 10 años. Y que requirieron anestesia general. En la valoración preanestésica se seleccionaron los pacientes que se incluirían en el estudio, se tomaron los signos vitales iniciales en la valoración. Se formaron dos grupos: grupo propofol (grupo p) y grupo propofol-ketamina (grupo pk). Mediante una tabla de números aleatorios se seleccionaron los pacientes que conformarían los grupos. Se premedicaron los pacientes una hora antes de su ingreso a quirófano con midazolam VO a 500 µg/kg. Una vez sedado se obtuvo una vía periférica. A su ingreso a quirófano se realizó la monitorización no invasiva (valores basales) registrando tensión arterial (TA), electrocardiograma (ECG), saturación de oxígeno (SatO₂), y el índice bispectral (BIS). Se administra fentanilo a 3 µg/kg IV y la inducción se realizó de acuerdo con el grupo al que pertenecía cada paciente. En el grupo p se administró propofol a 3 mg/kg y en el grupo pk se administró propofol a 2.5 mg/kg y ketamina a 0.5 mg/kg. La administración del inductor se realiza a una velocidad constante de 1 mL/segundo. Y al final se administró vecuronio a 100 µg/kg, a la misma velocidad. Posteriormente se hizo el abordaje de la vía aérea. Se registraron los signos vitales a los minutos 1, 3 (intubación), 5, 10 y 15. El mantenimiento se llevó con sevoflurano a 1 MAC dependiendo de la edad del paciente. El desarrollo y término de la anestesia a partir del minuto 15 a juicio del anestesiólogo adscrito a la sala.

El tamaño de la muestra se determinó con un alfa de 0.05% y un poder estadístico del 0.8 obteniendo la proporción de los grupos en relación con los resultados obtenidos en un estudio piloto. Obteniendo un total de 29 pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central para las variables demográficas. Y para las variables de resultado ANOVA con significancia estadística de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Del total de 29 pacientes la distribución demográfica quedó de la siguiente manera (Cuadro I).

La distribución por especialidad en el grupo de propofol quedó de la siguiente manera: otorrinolaringología 6 pacientes (40%), oftalmología 5 pacientes (33%), ortopedia 2 pacientes (13%), cirugía plástica 1 paciente (7%), urología 1 paciente (7%).

La distribución por especialidad en el grupo de propofol-ketamina quedó de la siguiente manera: oftalmología 4 pacientes (30%), otorrinolaringología 3 pacientes (21%), urología 3 pacientes (21%), cirugía plástica 3 pacientes (21%), cirugía 1 paciente (7%).

En cuanto a la frecuencia cardíaca (Figura 1), se muestra una ligera caída del grupo de propofol, como habría de esperarse, por la farmacología propia del medicamento, no así en comparación con el grupo de ketamina-propofol, en el cual la variación en latidos por minutos no fue más allá del 10% de sus valores basales, lo que significa una gran estabilidad.

En las figuras 2 a 4, se muestran las tendencias de la tensión arterial sistólica, diastólica y media. Donde por clínica se hace

más evidente la caída de las presiones en el grupo de propofol que en el grupo de ketamina-propofol, efecto probablemente esperado por la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos empleados.

Con relación en la saturación de oxígeno no hubo diferencias en ambos grupos, haciendo en ambos casos seguro el empleo de estos fármacos (Figura 5).

Ninguno de los resultados anteriores tuvo diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a lo que refiere al índice bispectral, el descenso registrado fue más evidente en el grupo de propofol, que el grupo de ketamina y propofol (Figura 6).

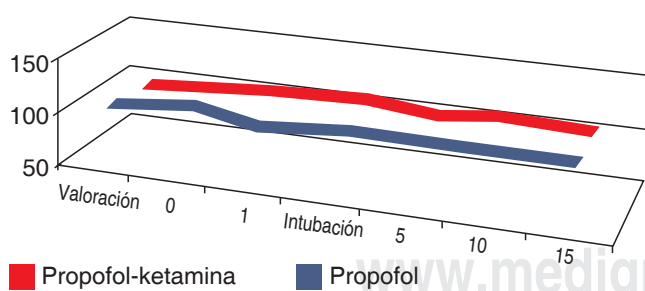
DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de la inducción anestésica es ofrecer estabilidad hemodinámica, la cual depende de los fármacos inhalados e intravenosos empleados. De éstos los más empleados por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas son el propofol, la ketamina y el midazolam. Sin embargo, ningún fármaco es considerado ideal. Las tendencias inclinan a la combinación de fármacos inductores para contrarrestar los efectos adversos de uno u otro inductor. De aquí el interés por desarrollar nuestra investigación. Principalmente porque los reportes en la población pediátrica son muy limitados. Los primeros reportes de la combinación de propofol-ketamina se

Cuadro I. Distribución por edad, peso, talla.

	Edad (años)*/DE	Peso (kg)*/DE	Superficie corporal*/DE	ASA	n
Grupo 1 (propofol)	5.44 (2.99)	20.64 (9.99)	0.78 (0.28)	II (15) 100%	15
Grupo 2 (propofol-ketamina)	5.8 (3.4)	19.54 (8.5)	0.76 (0.23)	II (13) 92.8% III (1) 7.2%	14

* Promedio DE: desviación estándar.

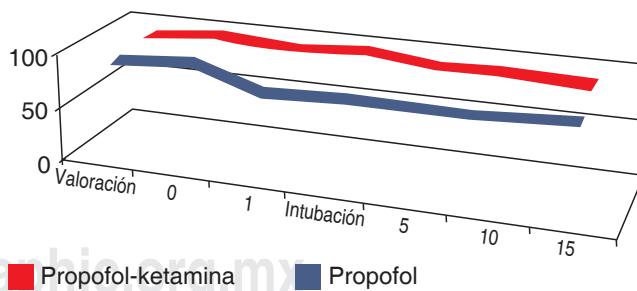


Tiempo: minutos.

Valoración (signos basales): 0: inducción, 1: 3 min. después de la inducción, **intubación:** abordaje de la vía aérea 5 min. después de la inducción, 5, 10 y 15: min. después de la inducción.

Valores de frecuencia cardíaca: latidos por minuto.

Figura 1. Frecuencia cardíaca en ambos grupos.

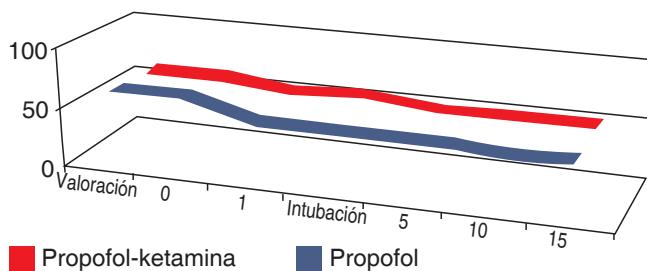


Tiempo: minutos.

Valoración (signos basales): 0: inducción, 1: 3 min. después de la inducción, **intubación:** abordaje de la vía aérea 5 min. después de la inducción, 5, 10 y 15: min. después de la inducción.

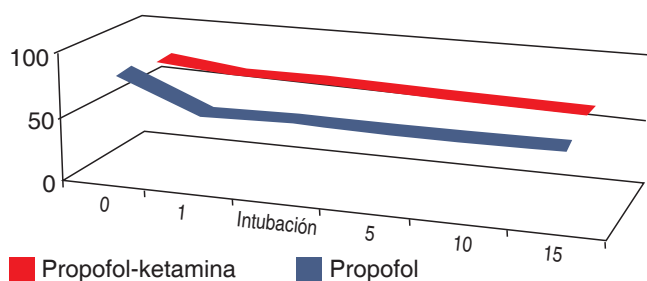
Valores de la tensión arterial: mmHg.

Figura 2. Tensión sistólica en ambos grupos.



■ Propofol-ketamina ■ Propofol
Tiempo: minutos.
Valoración (signos basales): **0:** inducción, **1:** 3 min. después de la inducción, **Intubación:** abordaje de la vía aérea 5 min. después de la inducción, **5, 10 y 15:** min. después de la inducción.
Valores de la tensión arterial: mmHg.

Figura 3. Tensión diastólica en ambos grupos.

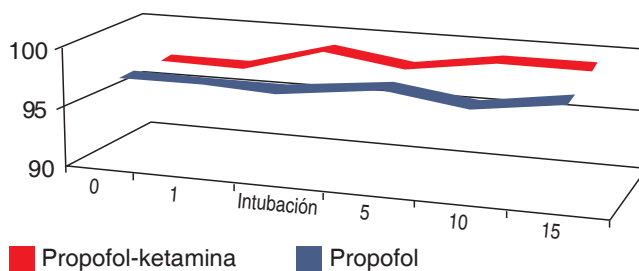


■ Propofol-ketamina ■ Propofol
Tiempo: minutos.
Valoración (signos basales): **0:** inducción, **1:** 3 min. después de la inducción, **Intubación:** abordaje de la vía aérea 5 min. después de la inducción, **5, 10 y 15:** min. después de la inducción.
Valores de la tensión arterial: mmHg.

Figura 4. Tensión arterial media en ambos grupos.

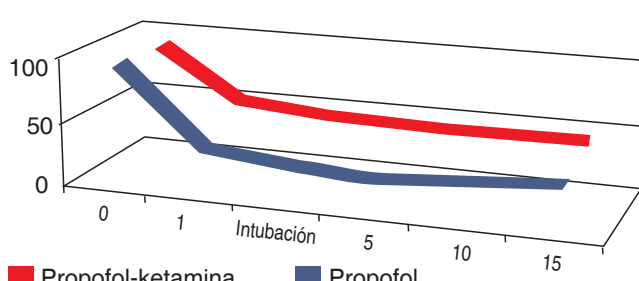
atañen a Hui y cols., investigación hecha en adultos que reportó estabilidad hemodinámica⁽⁴⁾. Estos resultados semejantes a los obtenidos por Santiveri y cols. en 2006⁽⁵⁾. Incluso esta combinación de inductores se ha utilizado en procedimientos menores de neurocirugía, sin influencia sobre la velocidad del flujo de la arteria cerebral media o la respuesta cerebrovascular al CO₂⁽⁶⁾.

En la práctica de la anestesiología pediátrica se han desarrollado estrategias para mantener la hemostasia del paciente durante la inducción. Tomatir en el 2004 utilizó propofol a 2.5 mg/kg junto con ketamina a 0.5 mg/kg para resonancia magnética en niños de 7 a 9 años preservando la estabilidad hemodinámica⁽⁸⁾. Estudio muy similar al nuestro con resultados semejantes. Aunque a diferencia de este autor, en nuestra investigación nos apoyamos del BIS y los pacientes que reclutamos se sometieron a procedimientos quirúrgicos y a anestesia general. Hay que mencionar que en los resultados de nuestra investigación en el grupo pk (propofol-ketamina) no se presentó la caída drástica de los signos vitales posterior



■ Propofol-ketamina ■ Propofol
Tiempo: minutos.
Valoración (signos basales): **0:** inducción, **1:** 3 min. después de la inducción, **Intubación:** abordaje de la vía aérea 5 min. después de la inducción, **5, 10 y 15:** min. después de la inducción.
Valores de saturación de oxígeno: porcentaje (%).

Figura 5. Saturación de oxígeno (SatO₂) en ambos grupos.



■ Propofol-ketamina ■ Propofol
Tiempo: minutos.
Valoración (signos basales): **0:** inducción, **1:** 3 min. después de la inducción, **Intubación:** abordaje de la vía aérea 5 min. después de la inducción, **5, 10 y 15:** min. después de la inducción.
Valores del índice bispectral: mmHg.

Figura 6. Índice bispectral (BIS) en ambos grupos.

a la inducción que sí se observó en los pacientes del grupo p (propofol). Dichos cambios hemodinámicos son cardinales en aquellos pacientes inestables, con alguna comorbilidad que la modificación mínima de los parámetros hemodinámicos pueden ser letales durante el manejo anestésico así como en los procedimientos quirúrgicos aumentando la morbilidad y mortalidad.

Observamos que en los estudios pediátricos reportados se han utilizado dosis de inducción de propofol (2.5-3 mg/kg) apoyados con ketamina a dosis subanestésicas⁽⁸⁾. Valores que en nuestra investigación adoptamos para los fines de nuestro estudio. Uno de los aspectos más importantes de esta combinación de fármacos es contrarrestar la caída de la frecuencia cardíaca cuando ésta se presenta, así como la disminución de la presión arterial que produce el propofol secundaria a su efecto simpaticolítico y vagotónico ya mencionado anteriormente.

Otras líneas de investigación se han inclinado por agregar hasta tres fármacos durante la inducción para lograr esa

estabilidad hemodinámica buscada y disminuir los efectos adversos de la anestesia, así como hacer los procedimientos más efectivos.

En cuanto al monitoreo se refiere el registro del índice bispectral (BIS) disminuyó de manera más evidente en el grupo p que en el grupo pk, datos antecedentes solamente reportados en la población adulta⁽³⁾. La explicación se basa en que la ketamina active los receptores NMDA y esto se traduce en este índice como mayor actividad cerebral que mediado con el propofol, garantiza una mayor estabilidad cerebral.

Nuestro trabajo, a pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos, sí tuvo resultados clínicamente significativos siendo evidente el efecto de la mezcla de propofol-ketamina para evitar el descenso brusco de los signos vitales

que se observa después de la inducción cuando se utiliza el propofol como inductor único.

Sería recomendable ampliar el tamaño de la muestra para probablemente poder obtener resultados estadísticamente significativos, pero con los resultados obtenidos nos da la pauta para poder recomendar la fusión de dos inductores con efectos hemodinámicos diferentes sobre todo utilizarlos en aquellos pacientes inestables.

CONCLUSIONES

La combinación de fármacos intravenosos inductores (propofol-ketamina) comparado con el propofol como inductor único en la clínica ofrece mayor estabilidad hemodinámica a pesar de no tener resultados con diferencias estadísticamente significativas.

REFERENCIAS

1. Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK. *Smith's anesthesia for infants and children*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier, Mosby; 2011.
2. Benítez-Tang SM, Ortiz-Valiente F. Anestesia endovenosa total con y sin ketamina, para la resección de los neurinomas del acústico. Ensayo clínico [Tesis]. La Habana.
3. Hans P, Dewandre P, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anesthesia. *Br J Anesth*. 2005;94:336-340.
4. Muñoz-Cuevas JH, De la Cruz-Paz MA, Olivero-Vásquez YI. Propofol ayer y hoy. *Rev Mex Anestesiología*. 2005;28:148-158.
5. Santiveri X, Moltò L, Rodríguez C, Sandín F, Vilaplana J, Castillo J. Sedoanalgesia con propofol-ketamina a bajas dosis para la práctica del bloqueo retrobulbar. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2006;53:545-549.
6. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa, K. The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg*. 2000;90:377-382.
7. Badrinath S, Avramov M, Shadrack M, Witt T, Ivankovich A. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg*. 2000;90:858-862.
8. Tomatir E, Atalay H, Gurses E, Erbay H, Bozkurt P. Effects of low dose ketamine before induction on propofol anesthesia for pediatric magnetic resonance imaging. *Pediatr Anesth*. 2004;14:845-850.
9. Goel S, Bhardwaj N, Jain K. Efficacy of ketamine and midazolam as co-induction agents with propofol for laryngeal mask insertion in children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:628-634.
10. Erdogan MA, Begec Z, Aydogan MS, Ozgul U, Yucel A, Colak C, et al. Comparison of effects of propofol and ketamine-propofol mixture (ketofol) on laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamics in elderly patients: a randomized, prospective, double-blind trial. *J Anesth*. 2013;27:12-17.
11. Ülgey A, Aksu R, Bicer C, Akin A, Altuntaş R, Esmoğlu A, et al. Is the addition of dexmedetomidine to a ketamine-propofol combination in pediatric cardiac catheterization sedation useful? *Pediatr Cardiol*. 2012;33:770-774.
12. Eker HE, Cok OY, Ergenoğlu P, Aribogán A, Arslan G. IV paracetamol effect on propofol-ketamine consumption in paediatric patients undergoing ESWL. *J Anesth*. 2012;26:351-356.