

11202
20/75

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



KETAMINA EN ESPACIO PERIDURAL

T E S I S

Que presenta para obtener el diploma de
la Especialidad de Anestesiologo

BENITO TORRES RAMIREZ

TESIS CON
FOLIA EN ORDEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- DOLOR
- 3.- RECEPTORES OPIACEOS
- 4.- FARMACOLOGIA DE LA KETAMINA
- 5.- INTERACCION DE KETAMINA Y RECEPTORES OPIACEOS
- 6.- OBJETIVOS
- 7.- MATERIAL Y METODOS
- 8.- RESULTADOS
- 9.- DISCUSION
- 10.- COMENTARIOS
- 11.- CONCLUSIONES
- 12.- BIBLIOGRAFIA

1.- INTRODUCCION

El dolor es una de las experiencias mas extraordinarias y apremiantes que ha encontrado el ser humano. La conciencia de la anestesia se creó para aliviar el dolor quirúrgico. El dolor constituye preocupación constante no solo en el transcurso de intervenciones quirúrgicas sino también fuera de ellas.

Es habitual que se solicite la colaboración del médico anestesiólogo, tanto para tratar el dolor agudo como el crónico, observando que en ocasiones el paciente ya es refractario a analgésicos comunes e inclusive puede ser que ya estén siendo tratados con analgésicos del tipo de los morfínicos.

El dolor agudo postoperatorio puede ser de caracter difuso y no se puede localizar con facilidad como sucede en el de tipo visceral. También puede ser referido a estructuras profundas como son articulaciones, tendones, músculos y fascias, así mismo el periostio tiene un aporte nervioso muy rico y por lo tanto muy sensible.

Actualmente con el aumento en la expectativa de la vida, la causa mas común del dolor crónico es el cáncer, la magnitud del dolor es su caracter recidivante y el particular estado psiquico en el que se encuentra el enfermo neoplásico. lo que obliga al médico tratante a recurrir a determinadas medidas analgésicas.

Uno de los métodos utilizados para controlar el dolor (algias incohercibles) consiste en la administración espinal de pequeñas dosis de morfina, fentanil, meperidina, metadona, etc.. Los efectos colaterales atribuidos a la morfina por vía peridural sin ser graves, si son bastante molestos por su aplicación como son; náuseas, vómito, hipotensión arterial, retención urinaria y ocasionalmente depresión respiratoria que aparece entre las 6 y 12 horas posteriores a la aplicación peridural.

Teniendo presente la importancia de los circuitos neuronales a nivel medular en la percepción del dolor y en la prolongación de la analgesia peridural con opiáceos respecto a la misma dosis dada por otra vía, consideramos practico encontrar un analgésico, que actuando a ese mismo nivel no presente resistencia cruzada con los morfínicos, ni las complicaciones de estos.

Teoricamente la droga que presenta características adecuadas para este fin es la ketamina. Su elección es debida a que en estudios recientes se ha comprobado que actúa a nivel de receptores opiáceos, además de su elevado índice dosis analgésica-dosis anestésica.

Estudios de Brock-Utne y col. en 1982, demostraron que la inyección intratecal de ketamina con su preservante cloruro de benzetonio (0.1 mg./ml.) en animales, no produjo ningún daño en las fibras nerviosas espinales, salvo discreto edema considerado de sin mayor importancia.

Estudios de Mankowitz y col. en 7 pacientes y de Pérez en un paciente, en 1983, han reportado la presencia de analgesia en pacientes con dolor incohercible al aplicar pequeñas dosis de ketamina en espacio peridural hasta por un tiempo promedio de 6 horas.

Dado lo anteriormente expuesto y a estudios recientes sobre la interacción de ketamina y receptores opiáceos y a la multiple existencia de estos en la médula espinal, creimos pertinente tratar de demostrar la obtención de analgesia por esta vía en pacientes que previamente habian sido intervenidos quirurgicamente de los miembros inferiores en los cuales se habia utilizado como técnica anestésica, bloqueo peridural.

2.- DOLOR

Los receptores del dolor en la piel y en varios órganos están libres de terminaciones nerviosas. Los receptores se pueden clasificar en tres grupos: Los mecanorreceptores, que perciben el tacto y el movimiento; los termorreceptores que perciben los cambios de temperatura y los nociceptores que perciben estímulos potentes mecánicos y de temperatura.

Los receptores pueden ser activados por varias sustancias como la bradiquinina, la histamina, o la serotonina. La acumulación de grandes cantidades de ácido láctico durante la isquemia también se conoce como causa de dolor.

Hay tres categorías principales de estímulos dolorosos, el daño físico de origen mecánico y térmico; la isquemia y la inflamación causada por toxinas, por infección, o por diferentes productos químicos.

Los receptores son los encargados de transformar un estímulo físico nocivo como el calor, el frío, la presión, la energía mecánica o la acción de un irritante químico, en un impulso nervioso " codificado ".

Las señales del dolor punzante se conducen por fibras A-delta que tienen una velocidad de conducción entre 3 y 10 metros por segundo. Las señales de adolorimiento y dolor quemante se conducen por las fibras C a velocidades 0.5 a 2 metros por segundo. Por lo tanto un estímulo doloroso crea una doble percepción del dolor: Una rápida sensación punzante y una lenta sensación de quemadura.

Los cuerpos celulares de las fibras A-delta y de las fibras C están localizadas en la raíz ganglionar dorsal y hacen sinapsis en las neuronas del asta dorsal. Rexed, dividió el asta dorsal del cordón espinal en seis láminas -- longitudinales, la lámina I y V contienen células grandes-

que son estimuladas por un umbral alto, estímulos nocivos y por la entrada de umbrales bajos termo y mecanorreceptores. La actividad de las láminas I y V se pueden modificar por las vías descendentes.

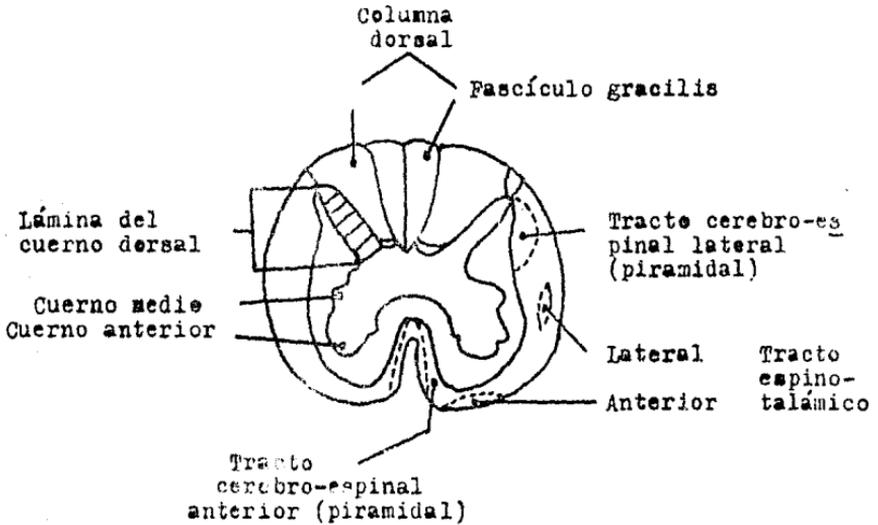


Fig. No. 1

En la figura anterior se representan los tractos principales en el cordón espinal sobre una sección transversal.

La ketamina, el sulfato de morfina, el óxido nitroso y la hiperventilación suprimen la actividad de las células de la lámina V y de las células de los núcleos caudales (trigémino). La supresión de las células de la lámina V es importante por su papel en la percepción del dolor.

Las fibras aferentes cutáneas A-delta de conducción rápida y gran diámetro asciende en la columna posterior y en la médula, hacen sinapsis en los núcleos gracil y cuneiforme.

Las neuronas que se originan en estos núcleos cruzan-

la línea media (lemnisco medio) y terminan en el núcleo ventrobasal del tálamo. Del tálamo los impulsos son retransmitidos hasta la corteza somatosensorial a través de la proyección tálamo-cortical.

Las fibras A-delta y las fibras C aferentes de conducción lenta hacen sinapsis en la médula espinal en las neuronas del asta dorsal, los axones de las segundas neuronas cruzan la línea media y vuelven hacia arriba en el tracto espino-talámico lateral. El tracto asciende a través de la médula espinal y el puente y termina en el núcleo posterolateral del tálamo. De allí, los impulsos se proyectan hasta el giro post-central del lóbulo parietal.

La percepción gruesa del dolor se experimenta cuando el impulso alcanza el tálamo. Sin embargo, la apreciación completa del estímulo doloroso se produce solo cuando el impulso es conducido a la corteza parietal. En esta área la sensación del dolor se integra con otros estímulos sensoriales.

Al aceptar dos componentes básicos del dolor, esto es percepción y reacción, podemos definir dos métodos de analgesia: uno central y el otro periférico.

En el central, la analgesia se lleva a cabo por la elevación del umbral al dolor, con este método se deprimen los centros del dolor que reciben los estímulos dolorosos, estos muestran inhibición o se alteran los "patrones" o "cuadros" de reacción al dolor (corticales). El medicamento estándar al respecto es la morfina.

Otro método de acción central se lleva a cabo mediante la modificación de la reacción al dolor por el empleo de sedantes, tranquilizantes, técnicas de hipnosis, técnicas de relajación y de condicionamiento, etc..

Por métodos periféricos se logra acabar la analgesia; Por la interrupción del mecanismo de la producción del dolor directamente. Bloquear el transtorno doloroso al interrumpir el paso de estímulos de la fuente del dolor al sistema nervioso central es una de los métodos periféricos más -- efectivos. En muchos casos nosotros hemos tenido que recurrir al empleo de analgesia por bloqueo nerviosos como último recurso para tratar el dolor, específicamente el de tipo rebelde. El bloqueo nervioso terapéutico actúa al eliminar el dolor y los reflejos nocivos que se producen como resultado del traumatismo o de la enfermedad.

El control quirúrgico del dolor crónico es singularmente resistente a los métodos quirúrgicos de analgesia. El dolor causado por algunos cánceres puede ser susceptible al tratamiento quirúrgico y la cordotomía puede aliviarlo.

La interrupción de las vías espino-talámicas en el mesencefalo y la producción de varias lesiones del tálamo tienden a no producir buenos resultados. La lobotomía o la ablación selectiva de diversas zonas corticales pueden aliviar el sufrimiento pero el dolor como tal, suele persistir en el paciente.

Por otro lado existen fármacos que actúan al interrumpir o actuar directamente en las láminas del asta dorsal de la médula espinal como: La morfina y ketamina que suprimen la actividad espontánea de las láminas I y V, al igual que el óxido nitroso que suprime la actividad espontánea de la lámina V.

RECEPTORES OPIÁCEOS

En 1967, varios investigadores habían llegado a la conclusión de que las complejas interacciones entre las drogas de tipo morfínico, los antagonistas y los que entonces se llamaban agonistas-antagonistas mixtos podían explicarse mejor postulando la existencia de más de un tipo de receptor para los opiáceos y drogas afines (Martin 1967).

Siguiendo un enfoque metodológico desarrollado por Goldstein y col., los investigadores de varios laboratorios (pert y Snyder, 1973; Simón y col., 1973; Terenius, 1973) anunciaron independientemente el descubrimiento de sitios de unión o receptores estereoespecíficos saturados para las drogas opiáceas en el sistema nervioso de los mamíferos. Poco después Hughes y Kisterlitz y sus cols. describieron el aislamiento en el encéfalo del cerdo de dos pentapéptidos que mostraban acciones semejantes a la morfina sobre el fleón de cobayo, acciones específicamente antagonizadas por la naloxona. En ese mismo año, Goldstein y cols. anunciaron la presencia de una substancia de tipo péptidico en la hipófisi bovina, con actividad opiácea (Cox y cols., 1975; Teschemacher y cols., 1975). Este polipéptido resultó tener 31 residuos aminoácidos y acciones de tipo opiáceo antagonizada por la naloxona. Hughes y cols., llamaron a los pentapéptidos leucina (leu-) y metionina-(met-) encefalina. Al péptido más grande lo denominaron Beta-endorfina.

Los sitios de unión o receptores opiáceos se encuentran particularmente en las fracciones sinaptosomales del encéfalo. Las encefalinas se localizan en las neuronas y sus prolongaciones y su distribución tiene buena correlación con la de los receptores. Los péptidos endógenos de tipo opiáceo están presentes en especial en las áreas del SNC-supuestamente relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal, núcleos gris periacueductal, gris periventricular y mediano bulbar); con el movimiento, el estado de ánimo y el comportamiento (globus -

pallidus, stria terminales, locus ceruleus), y con la función de las funciones neuroendócrinas (eminencia media).

Sobre la base de las acciones farmacológicas en el hombre y los animales de experimentación, Martin y cols. (Martin y cols., 1976; Gilbert y Martin, 1977) han postulado la existencia de tres subespecies de receptores para opiáceos -- llamados Mu, K y Delta. Dentro de este marco, el receptor mu participa en la producción de la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la euforia y la dependencia física. Algunas drogas pueden tener también actividad en los receptores K, que al ser activados inducen analgesia espinal, miosis y de la sedación. La droga etilciclazocina puede ser un agonista selectivo de los receptores K y actúa en los sitios espinales y supraespinales. La activación de los receptores delta causa disforia y alucinaciones, así como efectos estimulatorios de la respiración y vasomotores. Como todas las acciones de los opiáceos conocidos no pueden explicarse dentro de este modelo, es posible que se identifiquen otras subespecies de receptores. Un receptor diferente del mu, llamado Sigma, se ha descrito en el conducto deferente del ratón (Lord y col., 1977); su relación con los receptores K y delta todavía no está aclarada. Casi todos los opiáceos y sus antagonistas parecen tener afinidades diferentes por los receptores opiáceos.

Utilizando técnicas de radioensayo para medir la unión de los analgésicos narcóticos marcados al receptor opiáceo, se han localizado áreas en el sistema nervioso que poseen receptores opiáceos, estos existen en los vertebrados en donde se incluye al hombre.

Se localizan en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionados con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuroendócrino y otras funciones -- que son alteradas con la administración de narcóticos.

En la sustancia gelatinosa, en las láminas I y II de la sustancia gris de las astas dorsales de la médula espinal tienen gran cantidad de receptores opiáceos. En el tallo cerebral, en la sustancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino, en donde participan en la percepción del dolor localizado en la cabeza, cara y miembros superiores. En el núcleo cerebral y en el sistema límbico donde su estimulación produce euforia y alteraciones conductuales, en los núcleos del haz solitario, amigdalino y comisural alteran produciendo depresión respiratoria, hipotensión arterial, su presión de la tos, etc.. A nivel del diencefalo en el infundíbulo de la hipófisis en donde hay abundancia de receptores opiáceos que inducen secreción de ADH. También se encuentran en el tálamo en la parte lateral y media. En sitios de mayor concentración de receptores opiáceos están, el telencefalo en el núcleo caudado, putamén, núcleo acumbens en donde los narcóticos producen rigidez motora.

El receptor opiáceo se encuentra en la fracción sinaptosómica que se encuentra en las membranas celulares encontrados por estudios histoquímicos y de fraccionamiento celular.

Cuando las sustancias morfínicas se combinan con los receptores opiáceos provocan un cambio de conformación desencadenando alteraciones bioquímicas en las neuronas portadora de estos receptores. Se piensa actualmente que se trata de una inhibición de la actividad enzimática de la adenilciclasa. Los receptores son altamente específicos que ni la serotonina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina pueden desplazar los morfínomiméticos de ellos.

El receptor opiáceo puede existir en dos conformaciones una unida al ión sodio, que aumenta la afinidad por el antagonista y otra, no unida al ión sodio, aceptora del agonista.

Mediante técnicas de unión al receptor utilizando ligandos radiomarcados, se han descubierto sitios periféricos como el fígado de cobayo y conejo, vaso deferente y médula adrenal de ratón.

Estos receptores tienen una configuración especial esquemática que consta de las siguientes partes: Un locus aniónico, que tiene que tener como mínimo 6.5 a 8.5 angstrom de tamaño, en el que va a reaccionar la porción básica de los morfínicos.

En la siguiente figura, este locus aniónico está separado por una superficie plana donde reacciona la porción aromática uniéndose mediante fuerzas de Van De Waals por una cavidad. Esta cavidad se queda para una fijación o atracción adicional pues la molécula es tridimensional considerada espacialmente.

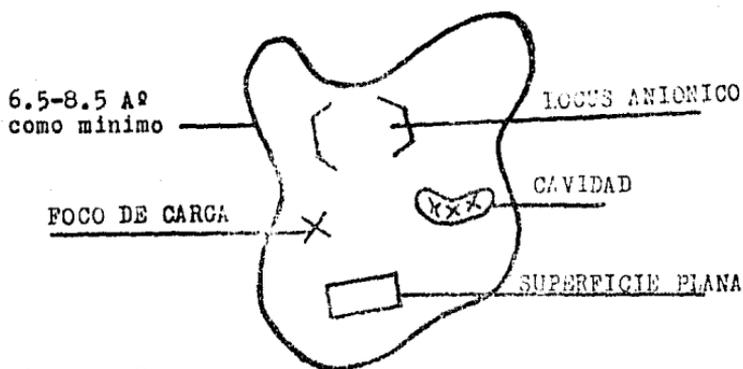


Fig. No. 2

ESTRUCTURA DE UN RECEPTOR MORFINICO

4.- FARMACOLOGIA DE LA KETAMINA.

Fármaco anestésico intravenoso, no barbitúrico produce un estado que se caracteriza por catalepsia, sedación ligera amnesia y analgesia asentuada.

Químicamente es el hidrocloreuro de DL-2-(clorofenil-O)-2-(metilamino) ciclohexanona.

Su utilidad clínica se ha limitado por sus propiedades estimulantes cardiovasculares y por sus reacciones adversas durante la recuperación y al despertar.

Contiene cloruro de benzetonio a razón de 1:10 000 -- (0.1 mg./ml.) como factor de conservación.

Entre sus efectos sobre el sistema nervioso central, - la ketamina produce la denominada anestesia disociativa, la cual se describe como una disociación eléctrica entre el tálamo neocortical y el sistema límbico, el cual se caracteriza por un estado de catalepsia (estado acinético caracterizado por pérdida de los reflejos ortostáticos pero sin deterioro de la conciencia y en la cual las extremidades parecen paralizadas por fallo motor y sensitivo) en el cual se mantienen los ojos abiertos, con pequeños nistagmus y conservación de los reflejos corneales y luminosos.

Cambios menores ocurren aún después de dosis subanestésicas, las cuales pueden interferir con la habilidad para organizar el pensamiento y comprender el medio ambiente en el momento del despertar.

La analgesia ocasionada por la ketamina se prolonga -- más allá de su período anestésico y que dicha analgesia persiste aún con dosis subanestésicas, esta analgesia se debe a la depresión selectiva del núcleo medio del tálamo. Otros -- trabajos sostienen que la acción analgésica de la ketamina -- podría explicarse en parte por una supresión laminar especi-

fica de la actividad de la lámina V del cordón espinal.

REACCIONES POST-ANESTESICAS.

Las reacciones psicóticas reportadas durante la recuperación se asocian a perturbaciones en el estado de ánimo, imágenes corpóreas, experiencias disociativas o extracorpóreas, sensación de flotamiento en el aire, sueños o ilusiones y delirio franco etc..

Los sueños y las ilusiones visuales generalmente desaparecen inmediatamente al despertar, aunque a veces las ilusiones recurrentes, se ha reportado que pueden persistir hasta varias semanas después de la administración. El anestésico produce una depresión en el colículo inferior (núcleo acústico primario y en el núcleo geniculado medio relacionado con la visión.

Estas depresiones de áreas específicas cerebrales parecen ocasionar las alteraciones perceptivas y malas interpretaciones de los estímulos. Las pérdidas de las sensaciones cutáneas y músculo-esqueléticas producen una disminuida capacidad para sentir la gravedad, dando la sensación de desprendimiento del cuerpo y flotamiento.

En contraste, los sueños pueden ser muy desagradables para el paciente. Han sido descritos en la literatura como sueños, alucinaciones, respuestas psicológicas o emotividad alterada. Quizá el término más interesante es " falsa interpretación sensorial y perceptual".

Algunos pacientes presentan trastornos motores importantes durante el despertar con o sin sueños; en cambio otros sólo sueñan sin trastornos evidentes al despertar.

Efectos cardiovasculares.

Ketamina produce un aumento PRESION ARTERIAL- FRECUENCIA CARDIACA relacionados con la dosis (hasta en un 100 %) con una elevación transitoria del índice cardíaco.

Ketamina aumenta el flujo coronario, pero no compensa la aumentada demanda metabolica del miocardio por el incremento del producto presión arterial-frecuencia cardíaca y del trabajo cardíaco.

En enfermos sin enfermedad cardio-pulmonar, la ketamina aumenta en un 40 % la resistencia vascular pulmonar con un secundario aumento en el trabajo cardíaco derecho y un transitorio aumento de un 20 % en los shunts intrapulmonares. De esta manera la ketamina esta contraindicada en paciente con mínimas reservas ventricular derecha (embolia o hipertensión pulmonar).

En experimentos se shock hemorrágico y séptico --- Wong y Jenkins, vieron un aumento significativo en las-- presiones sanguíneas sistolicas y diastólicas con el uso de ketamina. Además se observo incremento en el gasto -- cardíaco en el shock séptico y no hubo cambios en el -- shock hemorrágico.

La ketamina produce un incremento en la presión en el líquido cefalorraquídeo lo cual parece estar relacionado con un incremento en el flujo sanguíneo cerebral se cundario a una elevación dela tensión arterial sistémica. Por lo tanto debe ser evitada en paciente con una dinámica anormal del LCR y en otras patologías intracraneales.

La depresión respiratoria es mínima y transitoria- cuando se emplean dosis clinicas.

Estudios in vitro sobre el músculo liso bronquial- demostraron que la ketamina produce relajación y potencializa la acción de la epinefrina por lo que se ha de - mostrado su utilidad en ásmaticos.

La ketamina aumenta el tono muscular esquelético - aunque también se ha empleado satisfactoriamente en pacientes con miopatías e hiperpirexia maligna.

FARMACOCINETICA.

Es metabolizada la ketamina en el hígado, la vía principal es la transformación e implica una N-desmetilación de la ketamina vía citócromo P-450 para formar Nor-ketamina, esta molécula puede ser a su vez hidroxilada - en una o más porciones del anillo de la ciclohexanona para formar compuestos hidroxinorketamina.

Después de la administración intravenosa de ketamina, menos del 4 % es recuperada en la orina sin sufrir cambios y solo el 16 % aparece como derivados hidroxilados. La excreción fecal es de alrededor de un 5 % de la dosis inyectada.

Inicialmente la ketamina se distribuye en tejidos altamente perfundidos incluyendo el cerebro, para alcanzar en esta estructura niveles hasta de 5 veces mayores que los del plasma. Posteriormente se distribuye desde los tejidos ricos en irrigación a los menos perfundidos. La redistribución es la principal responsable de la terminación de la hipnosis o del efecto anestésico.

El metabolismo hepático es importante para finalizar el aclaramiento plasmático de la ketamina del cuerpo y sería un factor en la terminación de los efectos post-anestésicos de la droga.

Enantiómeros de la ketamina.- Todos los estudios de ketamina citados establecen que la droga tiene forma racémica con un centro quiral en C₂ de ciclohexanona que permite la existencia de dos isómeros ópticos o enantiómeros. A través de este estudio se descubren diferencias en potencia en favor del isómero o sal (+) de ketamina.

5.- INTERACCION DE KETAMINA Y RECEPTORES OPIACEOS.

Los efectos analgésicos del agente anestésico ketamina son inhibidos en ratas por el antagonista de receptores opiáceos, naloxona. El clorhidrato de ketamina racémica (+) también desplaza 3 H-naloxona de receptores opiáceos ligados. La potencia de la ketamina en un ensayo fue también reducida por el ión sodio sugiriendo que la droga interactúa como un agonista en los receptores. La interacción de clorhidrato de ketamina con los receptores opiáceos son específicamente -- con la sal (+) más efectivamente que con la sal (-). La estereoselectividad natural de la interacción es consistente con otros estudios (Ryder y col.) demostrando que la sal (+), tiene mayor efecto analgésico que la sal (-).

Ryder y Cowkers recientemente demostraron que los efectos analgésicos de la ketamina fueron atenuados por el narcótico antagonista de receptores opiáceos, naloxona. Esta observación que las vías neuronales de los opiáceos endógenos en el SNC pueden estar envueltos en la acción analgésica de la droga. Una explicación para esta interacción de ketamina con mecanismos opiáceos endógenos, puede ser que la droga es un agonista de los receptores opiáceos. En efecto varias de las fenilciclidinas que tienen estructuras semejantes a la ketamina ligan con receptores opiáceos.

En estudios hechos por Smith y cols. en 1980, 81 y 82- y por Finck en 1981 sobre el efecto analgésico de la ketamina racémica administrada intraperitonealmente a ratas y sobre el tiempo de latencia del movimiento de la cola al aplicarle estímulos y la observación del mismo tiempo de latencia con la aplicación previa de naloxona, encontraron:

Los efectos analgésicos de clorhidrato de ketamina racémica (+) sobre la latencia en el pinzamiento de la cola, ocurrió a los 5-7 min después de la administración intrape -

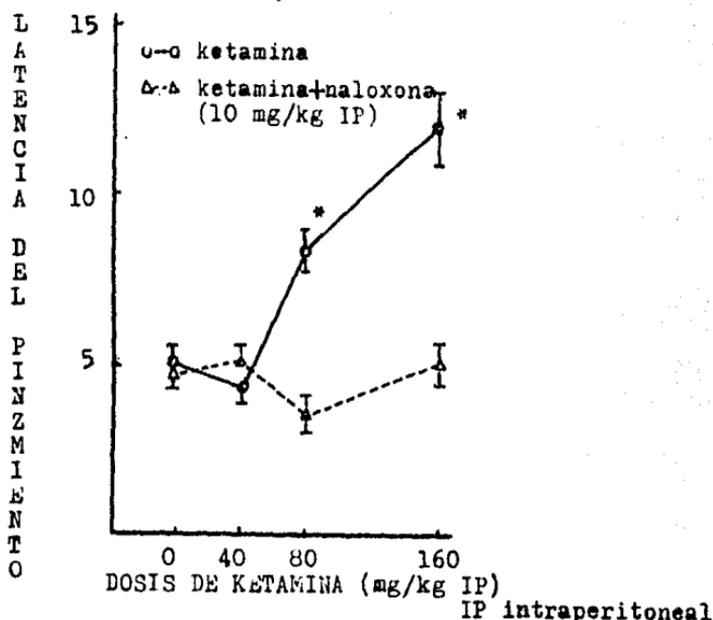
ritoneal de la droga. Los efectos analgésicos fueron máximos entre 5 y 15 minutos después de la administración de la droga intraperitonealmente.

El narcótico antagonista naloxona (10 mg./kg I.P.) administrada 10 minutos previos a la administración de ketamina previno toda analgesia y rápidamente se presentó respuesta al estímulo producido en otro grupo de ratas.

Al mismo tiempo de la prueba anterior se midió la capacidad de la ketamina de inhibir el ligando 3H-naloxona a receptores opiáceos en ratas, observando que la ketamina causa una inhibición dependiente de la concentración del ligando - 3H-naloxona a receptores opiáceos sobre membranas cerebrales de ratas. Comparandola a la morfina, levorfanol o naloxona, sin embargo ketamina fue menos efectiva en inhibir la ligadura. Las curvas de concentración-inhibición para cada droga fueron paralelas, sugiriendo que la ketamina y los opiáceos compiten por el mismo sitio de la ligadura.

La estereoespecificidad de la ketamina por receptores opiáceos ligados fue también evaluada usando isómeros enriquecidos de la droga. Sin embargo los isómeros enriquecidos de la droga establecen una diferencia en su habilidad para inhibir al ligando 3H-naloxona.

Esta bien establecida la habilidad de agonistas de receptores opiáceos a inhibir la ligadura de 3H-naloxona y esta habilidad queda significativamente reducida en la presencia del ión sodio, por lo tanto los antagonistas opiáceos están solamente afectados brevemente. Las mezclas de agonistas y antagonistas tienen respuesta intermedia al sodio. Esta relación fue estudiada con ketamina racémica (\pm) y comparados los valores con morfina, levorfanol y naloxona.



El efecto de ketamina sobre la latencia en el pinzamiento de la cola de rata. El asterisco representa la analgesia acentuada. Se puede observar que ketamina+naloxona no produce ningún grado de analgesia.

Fue observado que la ketamina fue cerca de 6 veces menos efectiva en desplazar 3H-naloxona cuando el ión sodio estuvo presente en el medio de incubación. Los relativos cambios observados en la potencia de los opiáceos estudiados fueron similares en estudios de otros autores.

Los datos sugieren que los efectos analgésicos de la ketamina están particularmente por lo menos relacionados con la habilidad de la droga para actuar como un agonista de los receptores opiáceos en el S N C. La analgesia inducida por la ketamina fue prevenida por el antagonista de receptores opiáceos, naloxona y ketamina desplaza 3 H-naloxona en el sitio de la ligadura. La afinidad de la ketamina por la ligadura de receptores opiáceos fue mucho menor que la de los clásicos agonistas opiáceos. Sin embargo la inhibición de la analgesia inducida por ketamina por la naloxona no excluye el in

volvimiento de otros sistemas neuronales en la acción antinociceptiva de la droga. En efecto en estudios progresivos sugieren que los neurotransmisores serotonina y norepinefrina pueden estar envueltos. Neuroquímicamente, la ketamina interacciona con receptores opiáceos y esto puede incrementar la actividad neuronal en los sistemas monoaminérgicos (norepinefrina y serotonina) en una manera similar a la morfina.

En adición, la ketamina puede facilitar los efectos antinociceptivos de las monoaminas a nivel de la médula espinal por una acción de la droga para prevenir la recaptación neuronal de las monoaminas.

En estudios de Pekoe y col. en 1981, para demostrar la diferencia de acción analgésica de la ketamina y morfina, en un test por pinzamiento de la cola de ratas, observaron inhibición de la analgesia por antagonistas de receptores para norepinefrina y serotonina y antagonistas de receptores opiáceos. La inhibición por antagonistas de receptores monoaminérgicos (metisergide y fentolamina) fue más potente contra la analgesia inducida por ketamina y la naloxona fue más potente contra la analgesia de la morfina. La gran sensibilidad de los efectos antinociceptivos de la ketamina por antagonistas monoaminérgicos puede reflejar la importancia de la recaptación de norepinefrina y serotonina en la acción analgésica de la droga.

En experiencia de Smith y col., los efectos del ión sodio de reducir la afinidad por la ligadura por la ketamina sobre los receptores opiáceos pueden indicar que la droga tiene propiedades como agonista.

La observación que la ketamina puede ser menos efectiva que los opiáceos clásicos en inhibir $3H$ -naloxona ligada, no compromete la importancia de su interacción a los receptores opiáceos.

Esta recientemente bien establecido que algunos de los efectos en la conducta que se presentan al utilizar ketamina y otros derivados de la fenilciclidina, estan relacionados con la interacción de tales drogas (con gran afinidad) y receptores específicos de las fenilciclidinas.

Las reacciones psicóticas inducidas por opiáceos y también comunes a la ketamina entre las que se incluyen: ansiedad, disturbios del sueño, alucinaciones, etc. estan relacionadas con la interacción de drogas opiáceas y el receptor opiáceo del subtipo sigma.

En estudios de Smith y col. en 1981 y 82, ketamina desplaza de membranas de tejido nervioso a dos sustancias que tienen comprobada predilección por receptores opiáceos del subtipo sigma, estas son SKF 10047 y N-allylnormetazocine. La ketamina fue ensayada y comparada su capacidad junto con otras drogas opiáceas para desplazar estas sustancias de los receptores sigma.

Los ensayos fueron realizados uniéndose ³H-SKF 10047 y ³H-allylnormetazocine (ambas radioactivadas) a membranas de tejido nervioso obtenido de la médula espinal de ratas.

Solamente la ketamina fue capaz de desplazar del todo al radioligando específicamente de los sitios de unión. La observación de este desplazamiento del receptor sigma de estas sustancias por la ketamina, sugiere fuertemente que los efectos disforicos de la droga son mediados a través de este receptor opiáceo psicogénico.

6.- OBJETIVOS.

Recientes reportes indican la efectividad y prolongado alivio al dolor que se obtiene en el hombre al administrar pequeñas cantidades de morfina o petidina en el espacio peridural y subaracnoideo (Wang 1978; Samu y col.; Wang, Nauss y Thomas 1979.). Esta explicación clínica esta basada en el -- trabajo de Snyder (1977) y Yaksh y Rudy (1977-1978) en animales, quienes atribuyen alivio al dolor o analgesia espinal selectiva causada por la acción directa de los narcóticos sobre los receptores opíaceos específicos que estan ricamente distribuidos en el cuerno posterior de la médula.

Ryder y Cowokers (1980) ; Smith y col.(1980-81-82 y 83) y Finck (1981), demostraron en vivo que la ketamina interactúa con receptores opíaceos.

Reportes preliminares de Mackowitz y col. y Pérez describen la obtención de analgesia espinal a través de la aplicación de ketamina en el espacio peridural por tiempo prolongado, sin efectos adversos, en pacientes que presentaban dolor incohercible por neoplasias en estado avanzado o en fase terminal.

Por lo tanto nuestro objetivo en el presente estudio es determinar la posibilidad de analgesia espinal al aplicar ketamina en espacio peridural a pacientes que previamente han sido intervenidos quirúrgicamente de procedimientos de traumatología y ortopedia de miembros inferiores y en los -- cuales se utilizo como técnica anestésica bloqueo peridural-continuo con cateter. Como objetivos secundarios se podra de terminar si hay presencia de efectos adversos por la aplicación y la presencia o no de bloqueo motor o sensitivo.

7.- MATERIAL Y METODOS

22 pacientes, entre un rango de edad de 16 y 62 años,-

los cuales se encontraban con una valoración ASA I y II. 14 del sexo masculino y 8 del sexo femenino. A todos los pacientes se les intervino de diversas técnicas quirúrgicas de traumatología y ortopedia de los miembros inferiores a los cuales se les dio como técnica anestésica bloqueo peridural continuo con cateter, en todos los pacientes se utilizó como medicamento anestésico local, xilocaína; la duración de la intervención quirúrgica varió entre 40 y 210 minutos. Durante el curso del transoperatorio, como medicación auxiliar se administraron diversos fármacos en combinaciones como; atropina, diazepam-atropina, diazepam-atropina-narcóticos (fentanil, nalbupina), atropina-flunitrazepam. En el 55 % de los pacientes no se utilizó ninguna medicación transoperatoria. Al término de la intervención se dejó insertado el cateter peridural en el espacio intervertebral L 2- L 3.

Se le instruye a cada paciente sobre una escala objetiva del dolor, al cual lo clasificamos en : dolor severo, moderado, mínimo y ausente. Previa a la administración de ketamina, se determinó; estado de conciencia, alerta y conducta, así como también tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria. En pacientes seleccionados que no tenía contraindicación el uso de ketamina ni en los que no habían presentado complicaciones en el transoperatorio, se procedió a la aplicación de ketamina. En todos los pacientes se esperó hasta que presentarían dolor severo para aplicarla. Se administró la ketamina a través del cateter peridural a razón de 0.5 mg por kg. de peso, diluidos en 10 cc. de solución fisiológica -- (cantidad suficiente para abarcar el número de metameras necesarias para la analgesia). Posteriormente se determinó la capacidad de la ketamina para producir analgesia por medio de la apreciación subjetiva del paciente hacia el dolor, así como se procedió a la toma de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, estado de alerta, conciencia y conducta a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Así mismo se valoró la presencia de bloqueo simpático, motor o sensitivo debido a la misma aplicación.

La escala de valor de la capacidad de la ketamina para producir analgesia, se determinó de la siguiente manera: la ausencia total de dolor o la presencia aún de dolor mínimo se considero buena respuesta; la disminución a moderado como respuesta regular y la continuación de dolor severo se considera como respuesta mala.

8.- RESULTADOS.

Entre las intervenciones quirúrgicas encontramos a los 22 pacientes distribuidos en 5 grupos: 8 intervenidos de menisectomía, 5 de diversas osteosintesis, 3 de retiro de material de osteosintesis, 2 de curetaje y 4 de diversas plas --tias (coxa vara, coxa saltans y hallux valgus).

En dos pacientes no se obtuvo ninguna analgesia. En -- los restantes 20 pacientes, se obtuvo analgesia que varió en tre 15 y 60 minutos con promedio de 23.1 minutos. El tiempo de latencia varió entre 1 y 5 minutos con promedio de 2.7 mi nutos.

En la siguiente hoja, observamos el cuadro No. 1 donde se muestra a los 22 pacientes clasificados en 5 grupos, así, como los resultados obtenidos a los 5, 15, 30 y 60 minutos, -- encontrando respuesta buena en el 63% y 45% a los 5 y 15 minutos, respuesta regular en el 23% y 36% a los 5 y 15 minu -- tos respectivamente. En el 90% de los pacientes encontramos mala respuesta o resultados malos a los 60 minutos.

G R U P O	Nº. de pacientes	5'			15'			30'			60'		
		B	R	M	B	R	M	B	R	M	B	R	M
MENISECTOMIA	8	5	3	0	5	2	1	2	1	5	2	0	6
OSTEOSINTESIS	5	1	2	2	0	2	3	0	0	5	0	0	5
RETIRO DE MATERIAL	3	2	1	0	1	2	0	0	0	3	0	0	3
CURETAJE	2	2	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	2
DIVERSAS PLASTIAS	4	4	0	0	2	2	0	0	0	4	0	0	4
TOTAL	22												

Cuadro Nº. 1

B -bueno R -regular M -malo

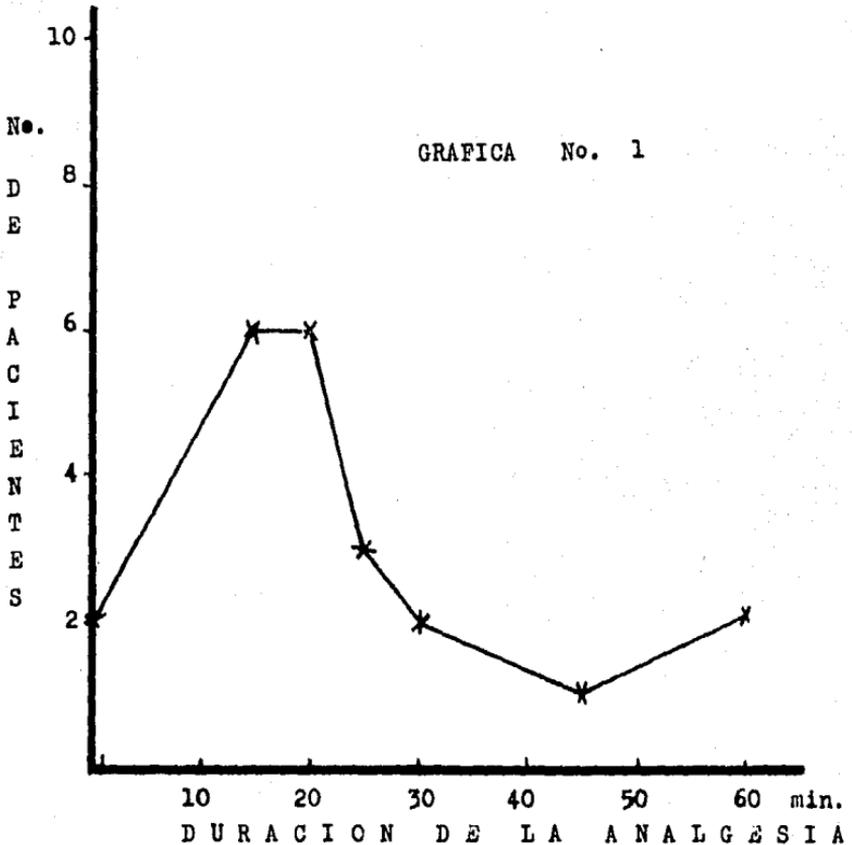
Cuadro Nº. 1 Representa los resultados de la analgesia a los 5, 15, 30 y 60 minutos posteriores a la aplicación de la ketamina.

G R U P O	RANGO	MEDIANA ± ERROR ESTANDAR
MENISECTOMIA	1-5	2.87 ± 0.5
OSTEOSINTESIS	0-5	3.66 ± 0.66
RETIRO DE MATERIAL	3-4	3.33 ± 0
CURETAJE	2-2	2 ± 0
DIVERSAS PLASTIAS	3-3	3 ± 0
	1-5	2.73 ± 0.03

Cuadro Nº. 2

En el cuadro No. 2 observamos el tiempo de latencia de la analgesia, la cual se presentó entre 1 y 5 minutos, con promedio de 2.7 minutos. En el cuadro se expresa el rango y la media ± error tipo de la mediana (variante de la desviación estandar).

En la gráfica No. 1: Referimos la duración de la analgesia observando que en el 55% de los pa -- cientes esta duró 15 y 20 minutos. En 3 pacientes duro' 25 minutos, en 2 por un lapso de 30 minutos, en uno 45 minutos y finalmente en 2, 60 minutos.



En el cuadro No. 3 mostramos la analgesia en su duración en minutos en los diferentes grupos.

Cuadro No. 3 Duración de la analgesia (en min.)		
G R U P O	R A N G O	MEDIANA \pm ERROR ESTANDAR
MENISECTOMIA	15 - 60	28.75 \pm 6.86
OSTEOSINTESIS	0 - 20	16.66 \pm 1.66
RETIRO DE MATERIAL	25 - 30	21.66 \pm 8.33
CURETAJES	25 - 45	35.00 \pm 10.0
DIVERSAS PLASTIAS	15 - 25	18.75 \pm 2.39
	15 - 60	23.18 \pm 3.2

Por lo que respecta a los signos vitales se observaron cambios no significativos en la tensión arterial, frecuencia cardíaca, ni en la frecuencia respiratoria.

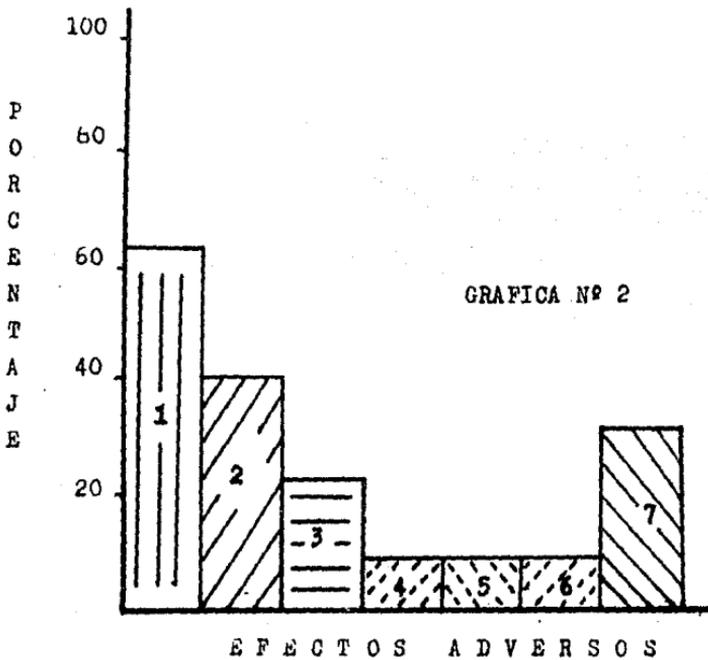
En ningún paciente observamos la presencia de bloqueo simpático, motor e sensitivo. Tampoco se reportaron molestias por la aplicación de ketamina en el espacio peridural a nivel lumbar, ni a corto ni largo plazo.

En cuanto a las complicaciones estas se presentaron en el 95% de los pacientes, encontrándose entre otras cosas respectivos porcentajes: Somnolencia en 14 pacientes (63.6%), alucinaciones en 9 pacientes (40.9%), indiferencia al medio en 5 (22.7%), estado catatónico en 2 (9%), verberrea en 2 (9%), mareos en 2 (9) y diversas complicaciones entre las que podemos mencionar náuseas, escalofrío, visión borrosa, diplopía, llanto, vértigo y cefalea en el 31.8 % de los pacientes.

En la gráfica No. 2 podemos observar las complicaciones y sus respectivos porcentajes en todos los pacientes.

COMPLICACIONES

- 1 Somnolencia
- 2 Alucinaciones
- 3 Indiferencia al medio
- 4 Catatonia
- 5 Verborrea
- 6 Mareos
- 7 Diferentes (náuseas, escalofríos, visión borrosa, diplopía, llanto, vértigo, cefalea).



En la gráfica observamos las complicaciones y sus respectivos porcentajes.

9.- DISCUSION.

El dolor agudo que presenta el paciente postoperado en el área de traumatología y ortopedia suele ser muy agudo por lo que se considero se buen material para el estudio, el dolor suele ser debido a la lesión de estructuras como hueso, periostio, fascias, tendones, etc. los cuales tienen una rica inervación.

Las drogas opiáceas estan ampliamente estudiadas por su efecto de actuar directamente por influencia nociceptiva sobre la médula espinal. Ademas de conocerse ampliamente sobre receptores opiáceos y la rica distribución de estos sobre la misma médula espinal.

Con la afirmación anterior se favorece la obtención de buenos resultados analgésicos espinales al aplicar agonistas narcóticos sobre el espacio peridural o subaracnoideo. En nuestro estudio presuponiendo la interacción de ketamina y receptores opiáceos y debido a anteriores estudios en los cuales se reporta la obtención de analgesia espinal al administrar ketamina en espacio peridural, decidimos investigar tal analgesia encontrando en nuestros resultados poco satisfactorios ya que no se logró analgesia mayor de 60 minutos.

Comparando los resultados reportados en otros estudios y los de nosotros, observamos que no concuerdan, ya que se reporta analgesia hasta por 6 hs., en cambio en nosotros en promedio obtuvimos analgesia por solamente 23 minutos. En el 55 % de los pacientes se consiguió maxima analgesia con duración entre 15 y 20 minutos, solamente en dos pacientes obtuvimos analgesia maxima de 60 minutos.

Es conocido por nosotros de antemano que la ketamina administrada a dosis subhipnoticas de 0.5 mgs por cualquier via da lugar a la presencia de analgesia, con una duración maxima hasta de 60 minutos cuando es administrada por via intramuscular, no presentandose con estas dosis mayores efecto indeseables.

En estudios anteriores se reportan buenos resultados con la misma dosis de ketamina utilizada por nosotros, además tomando en cuenta la relación en la dosis equianalgésica de ketamina-morfina decidimos utilizar la dosis de 0.5 mg/kg de peso corporal.

Esperamos resultados de mayor tiempo de analgesia y menor presentación de efectos indeseables ya que utilizamos bajas dosis o sea la cuarta parte de la dosis endovenosa y la octava parte de la dosis intramuscularmente habitualmente -- utilizadas como anestésicas. Por otro lado la cantidad del vehiculo en la cual fué diluida la ketamina (10 cc. de solución fisiológica) fue suficiente y el sitio de la administración el adecuado, ya que estos dos puntos anteriores son de suma importancia por su relación directa en el bloqueo de dermatomas correspondientes al foco de inervación del dolor.

Dada la presentación en gran numero y variabilidad de las complicaciones en el estudio (somnolencia, alucinación-estado catatónico, etc.) pudieran ser debidos a la absorción y paso masivo hacia el líquido cefalorraquídeo y por lo tanto hacia estructuras del sistema nervioso central encontrándose en estas mayor concentración que las esperadas cuando se administra por cualquier otra vía.

Quizas otro de los puntos a consideración en la presencia de gran porcentaje de efectos adversos de por si ya conocidos cuando utilizamos ketamina es la ausencia de medicación como son los benzodiazepínicos y otros que regulan o evitan tales alteraciones.

En los resultados obtenidos por nosotros, el periodo de latencia, la duración promedio total de la analgesia, por la cantidad de fármaco administrada y por los conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la ketamina y por la presentación en tan alto porcentaje de efectos adversos pensamos que estos son debidos a la acción sistémica de la droga y no por su acción espinal.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Otro punto que habla a favor de su acción sistémica-- esta relacionada, entre la baja dosis de ketamina utilizada y sus pocos cambios (no significativos) en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca, ya que como mencionamos - en la farmacodinamia de la ketamina, entre mayor dosis utilizada, mayores seran los cambios en la relacion tensión arterial-frecuencia cardíaca.

En estudios de interacción de ketamina y receptores - opíaceos se habló sobre la habilidad del ión sodio de unirse más selectivamente a antagonistas narcóticos que a los - agonistas, esto es de suma importancia teniendo en cuenta, que a la vez el ión sodio favorece la unión al receptor --- opíaceo. En nuestro estudio al utilizar solución fisiológica como vehículo para la dilución, quizás resulto contraproducente ya que como se menciona anteriormente la ketamina - interactúa con receptores opíaceos como un agonista.

10.- COMENTARIOS

Los resultados obtenidos no son satisfactorios, quizás por diversas razones, entre las cuales podemos citar:

Ketamina interactúa como un agonista en los receptores opiáceos, pero también se mencionó en la farmacología de la ketamina que tiene sitios de acción espinales y supraespinales, además de actuar al impedir la recaptación neuronal de monoaminas (serotonina y norepinefrina), lo que en parte puede explicar en parte los pobres resultados obtenidos.

Se mencionó también que la presencia del ión sodio impide la unión en forma satisfactoria a receptores opiáceos de los agonistas narcóticos, y como la ketamina actúa como un agonista de receptores opiáceos, quizás utilizando otro medio para diluir la ketamina se puedan obtener mejores resultados.

En cuanto a la dosis pudiera ser que utilizando mayor dosis de ketamina se puedan saturar mayor cantidad de receptores opiáceos existentes en la médula espinal y así obtener resultados más satisfactorios en cuanto a la analgesia, pero podrían presentarse mayores efectos indeseables.

Entre los estudios reportados en cuanto a la existencia de los enantiómeros de la ketamina, se presentan diversas diferencias en cuanto a potencia, presencia de efectos adversos y predilección de los pacientes hacia la sal (+), que por la ketamina racémica (\pm) y por la sal (-). En nuestro estudio utilizamos la mezcla racémica que tiene la propiedad de producir mayor efectos adversos, menor potencia como anestésico y como analgésico. Quizás se obtendrían mejor o mayor analgesia con la sal (+).

11.- CONCLUSIONES.

En estudios realizados con narcóticos (fentanil, morfina, meperidina, etc.) cuando son administrados en el espacio peridural, se encuentran en mayor concentración en el líquido cefalorraquídeo al atravesar la duramadre, también se ha observado que si la dosis de narcóticos es grande existe la posibilidad de que alcancen el cuarto ventrículo donde se hallan los centros respiratorio y vasomotor y los deprimen, lo que explica la acción directa de los narcóticos por su alta concentración en el líquido cefalorraquídeo.

Observando el promedio de analgesia reportado en otros estudios con ketamina en espacio peridural a la misma dosis utilizada por nosotros y el promedio obtenido por nosotros, así como el alto porcentaje de efectos adversos es de esperarse la ineficacia de la ketamina para producir analgesia a través de la interacción con los receptores opiáceos existentes en la médula espinal.

Como mencionamos en que es de importancia la concentración en el líquido cefalorraquídeo de narcóticos para explicar la presencia de efectos adversos, así como el alto porcentaje de los mismos en nuestro estudio, como también los cambios hemodinámicos no significativos, concluimos, que los resultados obtenidos son debidos a la acción sistémica de la ketamina y no por su acción a nivel espinal.

Es también de importancia mencionar que todos los estudios citados de ketamina en espacio peridural fueron llevados a cabo en pacientes que presentaban dolor crónico, en nuestro estudio fue llevado a cabo en pacientes con dolor agudo, por lo que cabría la pregunta si el estado psíquico influiría en los resultados.

Es de concluir por los resultados obtenidos y por lo desagradable que resulto como experiencia en la mayoría de los pacientes al ser interrogados, que la ketamina no es útil como medida de analgesia post-operatoria.

12.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Behar M., Magara F., Oshwan₆ D. and Davidson J.T. = (1979). Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1, 527.
- 2.- Brock-Utne J.G., Kallichurum S., Mankowitz E., Maharaj R.J., Dowing J.W.. Intratecal ketamina with preservative histological effects on spinal nerve roots of ba -- boons. Departamentos of anaesthetics, pathology and physiology. University of Natal, Dunhan. 1983
- 3.- Candace B. and Solomon H., Snyder. Identificación of opiate binding sites receptor in intact animals. Life sciences. Vol 16, pp 1623-1634.
- 4.- Cohen M.L., Trevor A.J.. On the cerebral acumulation - of ketamine and the relationship between metabolism of the drug and its pharmacological. J. Pharmacol Exp The 189-351, 1974.
- 5.- Collins Vincent. Anestesiología. 2a. ed. 1979.
- 6.- Cousins M.J., Mather L.E., Glynn C.J., Wilson P.R. and Graham J.R. (1979). Selective spinal analgesia. Lancet 1, 1141.
- 7.- Donald A.F., M.D. and Ngai S.H. M.D.. A posible mechanism of ketamine-induced analgesia. Anaesthesiology -- V 51. No. 3, sept 1979.
- 8.- Dundee W.J. and Gordon M.W. Anesthesia endovenosa. 1973.
- 9.- Finck A.D. and Ngai S.H.. Ketamine effects in opiate - receptor boassay. Anaesthesiology. V 55, No. 3 Sept -- 1981.
- 10.- Finck A.D. and Ngai S.H.. Ketamine interacts with opiate receptors in vivo. Anaesthesiology V 55 No. 3 sept. 1981.
- 11.- Goodman y Gilman. Bases farmacologicas de la terapeútica. 6a. ed.. 1980.

- 12.- Kraynack L.L., Gintautas J., Kraynack B.J. and Racz G. Antagonism of ketamine induced narcosis by naloxone. - Anaesthesiology V 53, No.3, Sept 1980.
- 13.- Lundy P. and Jones D.J. Depression of spinal NE uptake by ketamine and its isomers: Possible relationship to analgesia and skeletal muscle hypertonicity. Anaesthesiology V 59 No. 3, Sept 1983.
- 14.- Magera F., Olswang D., Eimen D., Shorr J., Ketzenelson R., Coter S. and Davidson J. T.. Observations of extradural morphine analgesia in various pain conditions. - Br. J. Anaesth (1980) 53-73.
- 15.- Mankowitz E., Brock-Utne J.G., Cosnet J.E., Green-Thompson R.. Epidural ketamine. Departments of anesthetic physiology, medicine and obstetrics and gynaecology. - University of Natal, Durban.
- 16.- Nalda F.M.. Utilizacion de los nuevos antidotos morfínicos. Facultad de medicina de Barcelona. 1979.
- 17.- Neurophysiological basis of anesthesia. International-Anaesthesiology Clinics. Vol 31-1. 1983.
- 18.- Nishan G. and Agop K.. Fisiologia para anestesiólogos-la. ed 1980.
- 19.- Pekoe G.M. and Smith D.J.. Neurochemical basis of ketamine and morphine analgesia. Anaesthesiology V 53 No.3 Sept 1980.
- 20.- Pekoe G.M. and Smith D.J. Ketamine analgesia. Mediation by biogenic amine and endogenous opiate processes Anaesthesiology V 51 No. 3, Sept. 1980.
- 21.- Pekoe J.M. and Smith D.J.. The involvement of opiate - and monoaminergic neuronal systems in the analgesic - effects of ketamine. Pain 12 (1982) 53-73.
- 22.- Pérez B.. Alivio del dolor con ketamina peridural. -- Rev argentina de anest. Vol 41, No. 2, 1983.

- 12.- Kraynack L.L., Gintautas J., Fraynack B.J. and Racz G. Antagonism of ketamine induced narcosis by naloxone. - Anaesthesiology V 53, No.3, Sept 1980.
- 13.- Lundy P. and Jones D.J. Depression of spinal NE uptake by ketamine and its isomers; Possible relationship to analgesia and skeletal muscle hypertonicity. Anaesthesiology V 59 No. 3, Sept 1983.
- 14.- Magera F., Olswang D., Eimen D., Shorr J., Ketzenelson R., Coter S. and Davidson J. T.. Observations of extradural morphine analgesia in various pain conditions. - Br. J. Anaesth (1980) 53-73.
- 15.- Mankowitz E., Brock-Utne J.G., Cosnet J.E., Green-Thompson R.. Epidural ketamine. Departments of anesthetic physiology, medicine and obstetrics and gynaecology. - University of Natal, Durhan.
- 16.- Nalda F.M.. Utilizacion de los nuevos antidotos morfínicos. Facultad de medicina de Barcelona. 1979.
- 17.- Neurophysiological basis of anesthesia. International-Anaesthesiology Clinics. Vol 31-1. 1983.
- 18.- Nishan G. and Agop K.. Fisiologia para anestesiólogos-la. ed 1980.
- 19.- Pekoe G.M. and Smith D.J.. Neurochemical basis of ketamine and morphine analgesia. Anaesthesiology V 53 No.3 Sept 1980.
- 20.- Pekoe G.M. and Smith D.J. Ketamine analgesia. Mediation by biogenic amine and endogenous opiate processes Anaesthesiology V 51 No. 3, Sept. 1980.
- 21.- Pekoe J.M. and Smith D.J.. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. Pain 12 (1982) 53-73.
- 22.- Pérez B.. Alivio del dolor con ketamina peridural. - Rev argentina de anest. Vol 41, No. 2, 1983.

- 23.- Sanctis C.A., Bouchals R.L. and Smith D.J.. Analgesics-doses of ketamine interacts with opiate receptors in vivo. *Anaesthesiology* V 57. No. 3 , Sept 1982.
- 24.- Simon E.J., Hiller J.M., Groth J., Itzhak Y., Holland- and Beck S.G.. The nature of opiate receptors in toad-brain. *Life sciences* Vol. 31No. 13 Sept 1982.
- 25.- Smith D.J. and Bouchal R.L. Ketamine interacts with - disphorics sigma opiate receptors. *Anaesthesiology* V - 55 No. 3 , Sept 1981.
- 26.- Smith D.J. and Bouchal R.L.. Ketamine and N-allylnorme tazocine interact similiary with multiple opiate recep- tors. *Anaesthesiology* V 57, No. 3, Sept 1982
- 27.- Smith D.J., Pekoe G.M., Martin L.L. and Coalgate B.. - The interaction of ketamine with the opiate receptor.- *Life science.* V 26, pp 789-795
- 28.- Smith D.J. and Perroti J.M.. Comparasion of the action of ketamine and morphine in the periacueductal gray re- gion of the brain. *Anaesthesiology* V 59, No. 3 Sept - 1983.
- 29.- Smith D.J., Westfall D.P. and Adams J.D.. Ketamine in- teracts with opiate receptors as an agonist. *Anaesthe- siology.* V 53, No. 3, Sept 1980.
- 30.- Snyder S.H.. Opiate receptors and internal opiates. *Sc Am*, 236, 44. 1977.
- 31.- Snyder S.H. Receptors opiates in the brain. *N Engl J. med* 296, 266.
- 32.- Traynor J.R., Kelly P.D. and Rance N.J.. Multiple opia- te binding sites in rat spinal cord. *Life sciences* --- V 31 pp 1377-1380 Sept. 1982
- 33.- Tung A.S., Brandom B.W. and Figallo E.M.. 4 aminopyri- dine reversal of ketamine anaesthesia and morphine -- analgesia. *Anaesthesiology.* No. 3 Sept. 1981.

- 34.- Villarejo M.D.. Receptores opiáceos y péptidos opiodes
Rev. Mex. Anest. Ep II Vol. 5, No. 2 y 3, 1982.
- 35.- Wang J.K.. Pain relief by intrathecally applied seroto -
nin morphine. Ann Anesth Franc 19, 371.
- 36.- Wang J.K., Nauss E.A. and Thomas J.E.. Pain relief by
intrathecally applied morphine in humans. Anaesthesiolo
gy, 50, 149.
- 37.- White P.F., Ham J., Walter L.W., Trevor A.J.. Ketamine
its pharmacology and the therapeutic uses. Anaesthesio
logy 56, 129-136, 1980.
- 38.- White P.F., Ham J., Walter L.W. Trevor A.J.. Pharmaco
logy of ketamine isomers in surgical patients. Anaes -
thesiology 52, 231-239, 1982.
- 39.- Yaksh T.L. and Rudy T.A.. Narcotics analgetics CNS si
tes and mechanism of action revealed by intracerebral
injections techniques. Pain, 4, 299. 1977.
- 40.- Yaksh and Rudy T.A.. Studies on the direct spinal ac -
tion of narcotics in the production of analgesia in --
the rat. Pharmacol. Exp. Ther., 202,299. 1978.