

11202
391.24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado



Hospital General de Mexicali
S. S. A.

Reversión de Ketamina por Naloxona

Tesis de Posgrado

Curso de Especialización en Anestesiología

Presenta:

Dr. Armando González Alvarez

PROFESOR ENCARGADO DEL CURSO:

Dr. José Ignacio Alcocer Maycotte

*Vo.Bo.
Firma Raza Huelga el
Español
Alcocer Maycotte
Prof. del curso
U.N.A.M.*

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Mexicali, B. C.

Febrero de 1985



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.

I N D I C E

	Págs.
<i>Introducción</i>	1
<i>Antecedentes</i>	3
<i>Justificación y Objetivos</i>	8
<i>Material y Métodos</i>	9
<i>Resultados</i>	13
<i>Discusión</i>	30
<i>Conclusión</i>	31
<i>Bibliografía</i>	32

I N T R O D U C C I O N

A medida que han ido avanzando los años, se modifican los conceptos teóricos de la anestesia, siendo imposible separar el concepto de dolor, del de agresión quirúrgica. Ha sido, para la abolición de este último, utilizados diferentes analgésicos. Dicha utilización conlleva, además de la supresión del dolor, a la aparición de una serie de acciones colaterales indeseables -- que debemos intentar combatir.

Las acciones de los diferentes analgésicos morfínicos se lleva a cabo mediante la fijación de estos fármacos a nivel de los lugares específicos conocidos con el nombre de Receptores! (3)

Kraynack y Gintautas (7), efectuaron estudios en los que demostraron que la Naloxona antagonis-

ta de Morfínicos, disminuye la narcosis por ketamina en un 50 % de los casos, utilizando 5 mcg/kg de peso, y -- que dicho porcentaje aumenta con mayores dosis de Naloxona.

- -

A N T E C E D E N T E S

No sería lógico comenzar a hablar de una sustancia farmacológica considerada como antídoto o antagonista, sin haber hecho un breve recuerdo de los fármacos a los que se va a antagonizar.

La utilización de analgésicos narcóticos se ha impulsado últimamente en el campo de la anestesiología.

El concepto de receptor se utiliza de manera hipotética, para describir efecto droga y farmacología determinada. De tal modo que el receptor presenta una entidad, por lo cual los agentes son capaces de producir un efecto poderoso sobre la función celular. (14)

Estos receptores se han descubierto en - cerebro, médula espinal, sustancia gelatinosa, sustancia gris, hipotálamo, núcleo caudado, sistema límbico, - y en menor cantidad en intestino.

La naloxona fue sintetizada por Lewenstein en 1961 y fue introducida en clínica por Foldes en 1963. La Naloxona, es un derivado de la Oximorfona que se obtiene substituyendo un grupo metilo del nitrógeno del grupo morfínico por un grupo alilo.

El antagonismo morfínico lo realiza al parecer mediante una serie de mecanismos entre los cuales cabe destacar:

- Interacción química entre morfínico y - Naloxona.

- Actividad anticolinesterásica que explicaría la acción competitiva de la Naloxona con los morfínicos a nivel de los receptores ocupados normalmente por la acetilcolina.

- Antagonismo de la Naloxona con los morfínicos a nivel de los receptores celulares δ de sus en-

zimas.

- Antagonismo competitivo de la Naloxona con los efectos depresores de los morfínicos y una sinérgia con sus efectos excitantes.

La ketamina, fármaco derivado de la fenciclidina, substancia sintetizada en 1963 por Steven y primeramente usada en el hombre por Domino, Chadoff y Carssen en 1965, fué aprobada por su utilización en clínica en 1970. (6-15)

Hoy en día, ha tomado nuevamente gran interés, debido a sus efectos hemodinámicos y su potencia anestésica, por su utilidad en cirugía de urgencia, ortopedia, Pediatría, Proctología, Gineco-Obstetricia, Cirugía Cardiovascular y Cirugía Plástica. (6)

El estado anestésico de la ketamina ha sido denominado "Dísociativo", ya que la ketamina interrumpe selectivamente las vías asociativas del cerebro, antes

de producir el bloqueo sensorial. Puede deprimir selectivamente el sistema tálamo cortical antes de bloquear los centros y vías del paleocerebro, sistema reticular activador y límbico. (6-15)

Los efectos cardiovasculares son ocasionados por una estimulación simpática, que incrementa en el plasma la concentración libre de epinefrina y norepinefrina, seguido de un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca; así como la resistencia periférica, la presión aórtica media y la presión media de la arteria pulmonar.

Se ha demostrado en estudios recientes, - que la ketamina interacciona con los receptores opiáceos y que, tal acción agonista es parcialmente responsable - de su efecto analgésico así como otras respuestas fisiológicas de la ketamina, que incluyen reacciones psicóticas inducidas por los opiáceos como por la Ketamina in--

cluyendo ansiedad, sueños perturbadores y alucinaciones, por acción en los receptores opiáceos del subtipo sigma. (10)

Los resultados de estos estudios sugieren significativamente que el mecanismo de la analgesia inducida por la ketamina es mediado por receptores opiáceos. (13-10-9-8-2)

La naloxona, antagonista de opiáceos específicos, revierte la profundidad de la narcosis, analgesia y efectos cardiorrespiratorios de los agentes analgésicos no opiáceos. (7-17)

- -

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Determinar la utilidad de la Naloxona para suprimir las reacciones adversas de la Ketamina, sobre todo las psicológicas, neurológicas y a nivel cardiovascular; además obtener una recuperación y emersión de la anestesia más tempranamente. Las reacciones adversas psicológicas se presentan en un 24 % en las pacientes mayores de 16 años y en un 8 % en las menores. Estas pueden ser desde estado de sueño placentero, hasta sueños terroríficos, imágenes vívidas, alucinaciones y conducta irracional. Las reacciones cardiovasculares son hipertensión y taquicardia, las de origen neuromuscular puede ocasionar aumento del tono muscular manifestado por movimientos tónicos y clónicos semejantes a una convulsión.

(6-15)

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 60 pacientes admitidas para cirugía de Urgencia ó electiva, de ambos sexos con edades entres los 16 y 60 años de edad, clasificadas con relación a su estado físico de acuerdo con el criterio de la Sociedad Americana de Anestesiología, ASA de I a IV.

GRUPO " A "

Legrados Uterinos.	15
Revisiónes de Cavidad Uterina.	10
Aseos Quirúrgicos.	5
	<u>30</u>

GRUPO " B "

Legrados Uterinos.	10
Revisiónes de Cavidad Uterina.	10
Aseos Quirúrgicos.	6
Reducciones de Fractura de antebrazo cerrada . . .	2
Reducción de luxación de hombro.	1
Debridación de absceso de muslo.	1
	<u>30</u>

El estudio fue comparativo, se tomaron -- dos grupos de treinta pacientes, a uno de los cuales se les administró Naloxona al finalizar el procedimiento -- quirúrgico.

Se premedicaron únicamente con escapolamina, a dosis del 0.5 mgs. intravenoso, para aprovechar sus propiedades sedante y antisialogoga y se evitó cualquier otro medicamento para no interferir con el tiempo de duración y profundidad de la anestesia por Ketamina.

La Ketamina se administró I.V. a dosis de 2 mg/kg. y las dosis secuenciales a razón de 1 mg/kg. de peso.

Se llevaron registros de signos vitales -- preoperatorios transoperatorios y postoperatorios.

En el grupo en el que se administró Nalo-

xona se utilizó la vía I.V. a dosis de 5 microgramos por kilogramo de peso fraccionadas, valorándose los signos vitales y estado de conciencia antes de su administración y cada cinco minutos hasta la total recuperación.

En ambos grupos de pacientes se interrogó a los pacientes con las siguientes preguntas.

1.- Referir el último recuerdo antes de dormir.

2.- Referir algún recuerdo durante el transoperatorio.

3.- Referir el primer recuerdo al despertar de la anestesia.

4.- Referir las sensaciones, visiones o alucinaciones si se experimentaron estas.

5.- Referir si la anestesia con Ketamina
le fué grata o desagradable.

R E S U L T A D O S

Elevación de la presión arterial tomando como parametro la presión arterial sistólica en el grupo A.

Elevación de 10 a 20 mm Hg	3
Elevación de 21 a 30 mm Hg	11
Elevación de 31 a 40 mm Hg	16
	<u>30</u>

Con promedio de 34 mm Hg.

Elevación de la presión arterial tomando como parametro la presión arterial sistólica en grupo B.

Elevación de 10 a 20 mm Hg. . . .	1
Elevación de 21 a 30 mm Hg. . . .	15
Elevación de 31 a 40 mm Hg. . . .	12
Elevación de 41 a 50 mm Hg. . . .	<u>2</u>
	30

Con promedio de 35 mm Hg.

Elevación de la frecuencia cardiaca al ad
ministrar ketamina en grupo A

Elevación de 0 a 10 latidos x Min. . 3

Elevación de 11 a 20 latidos x min. . 17

Elevación de 21 a 30 latidos x Min. . 5

Elevación de 31 a 40 latidos x Min. . 5
30

Con promedio de 24 latidos x Min.

Elevación de la frecuencia cardiaca al ad
ministrar ketamina en grupo B.

Elevación de 11 a 20 latidos x Min. . 21

Elevación de 21 a 30 latidos x Min. . 8

Elevación de 31 a 40 latidos x Min. . 1
30

Con promedio de 20 latidos x Min.

Tiempo transcurrido en recuperarse la ten
sión arterial sistólica a cifras control después de haber
administrado la última dosis de ketamina grupo A.

De 20 a 25 Minutos.	2
De 26 a 30 Minutos.	15
De 31 a 35 Minutos.	<u>13</u>
	30

Con promedio de 31 minutos.

Tiempo transcurrido en recuperarse la ten
sión arterial sistólica a cifras control después de ha-
ber administrado la última dosis de ketamina y haber ad-
ministrado Naloxona al finalizar el procedimiento quirúr-
gico.

De 10 a 15 minutos.	7
De 16 a 20 Minutos.	15
De 21 a 25 Minutos'	7
De 26 a 30 Minutos.	<u>1</u>
	30

Con promedio de 20 minutos.

Tiempo transcurrido en recuperarse la frecuencia cardiaca a cifras control después de ser administrada la última dosis de ketamina.

De 20 a 25 Minutos.	2
De 26 a 30 Minutos.	15
De 31 a 35 Minutos.	<u>13</u>
	30

Con promedio de 31 minutos.

Tiempo transcurrido en recuperarse la frecuencia cardiaca a cifras control después de ser administrada la última dosis de ketamina y habiendo administrado Naloxona al finalizar el procedimiento quirúrgico.

De 5 a 10 Minutos.	1
De 11 a 15 Minutos.	7
De 16 a 20 Minutos'	13
De 21 a 25 Minutos.	8
De 26 a 30 Minutos.	<u>1</u>
	30

Con promedio de 20 minutos.

Obtención de la primera respuesta del paciente al hablarle por su nombre después de terminado el acto quirúrgico en el grupo A.

De 10 a 15 Minutos.	3
De 16 a 20 minutos.	9
De 21 a 25 Minutos.	11
De 26 a 30 Minutos.	<u>7</u>
	30

Con promedio de 23 Minutos.

Obtención de la primera respuesta del paciente al hablarle por su nombre después de terminado el acto quirúrgico y habiendo administrado Naloxona en el grupo B.

De 0 a 5 Minutos.	11
De 6 a 10 Minutos	18
De 11 a 15 Minutos	<u>1</u>
	30

Con promedio de 8 Minutos.

Recuperación total del paciente tomándose como referencia la última dosis de ketamina administrada en grupo A

De 30 a 35 Minutos.	5
De 36 a 40 Minutos.	8
De 41 a 45 Minutos.	<u>17</u>
	30

Con promedio de 40 minutos.

Recuperación total del paciente tomando como referencia la última dosis de ketamina administrada y habiendo administrado Naloxona al finalizar el procedimiento quirúrgico al grupo B

De 5 a 10 Minutos.	1
De 11 a 15 Minutos.	7
De 16 a 20 Minutos.	12
De 21 a 25 Minutos.	8
De 26 a 30 Minutos.	<u>2</u>
	30

Con promedio de 20 Minutos.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1.- Último recuerdo antes de dormirse por la anestesia

Grupo A (20) Pacientes recordaron los acontecimientos antes de quedar anestesiados.

Grupo B (16) Pacientes recordaron los acontecimientos antes de quedar anestesiados.

2.- Recuerdos durante el transoperatorio.

Grupo A (4) Pacientes manifestaron manipulación -- del tracto genital en procedimientos -- quirúrgicos ginecológicos.

Grupo B (2) Pacientes manifestaron dolor.

(5) Pacientes manifestaron manipulación -- del tracto genital en procedimientos -- quirúrgicos.

3.- Primer recuerdo al sentirse despierto.

Grupo A (9) Pacientes no recordaron nada.

(8) Pacientes recordaron que se les iba a practicar un acto quirúrgico.

Grupo B (16) Pacientes no recordaron nada.

(3) Pacientes recordaron que se les iba a practicar un acto quirúrgico.

4.- Experiencias durante la recuperación.

Grupo A (21) Pacientes presentación sensaciones, alucinaciones y visión distorsionada.

9 de estos pacientes presentaron experiencias muy desagradables.

(9) Pacientes no recordaron ninguna experiencia.

Grupo B (14) Pacientes presentaron alucinaciones - con visión distorsionada.

6 de estos pacientes refirieron experiencias muy desagradables.

5.- Del total de los pacientes.

Grupo A (12) Pacientes no tuvieron inconveniente en volver a ser anestesiado con esta téc-nica.

- (18) Pacientes rehusaron a ser anestesiados con esta técnica.
- Grupo B (16) Pacientes no tuvieron inconveniente en volver a ser anestesiados con esta técnica.
- (14) Pacientes rehusaron a ser anestesiados con esta técnica.

ACTIVIDAD MOTORA DURANTE Y DESPUES DEL ACTO QUIRURGICO.

- Grupo A En 6 pacientes, caracterizada por movimiento de labios, besuqueo, cuello y extremidades superiores e inferiores.
- Grupo B En 9 pacientes, caracterizada por movimientos de labios, besuqueo, cuello y extremidades superiores e inferiores.

Se utilizó el método estadístico de prueba de hipótesis para diferencia de medidas de dos poblaciones con derivación estandar desconocida y diferente.
(19)

1.- Se concluyó en cuanto a la elevación_ de la tensión arterial en ambos grupos A y B.

QUE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS -
SON IGUALES EN LOS GRUPOS A y B

2.- Se concluyó en cuanto a la elevación de la frecuencia cardiaca en ambos -- grupos.

QUE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS -
SON IGUALES EN LOS GRUPOS A y B.

3.- Se concluyó en cuanto a la recupera--

ción de la tensión arterial sistólica a cifras control en ambos grupos.

QUE NO HUBO DIFERENCIA ESTADISTICA.

Grupo A

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = A$$

Grupo B

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq A$$

($-\infty$) (-9.75) NIVEL DE SIGNIFICANCIA.

Dando como resultado.

Grupo A

$$\bar{X}_1 = 5 \quad s_2 = \sqrt{41.33} = 6.42 \quad n_1 = 6$$

Grupo B

$$\bar{X}_1 = 5 \quad s_2 = \sqrt{29} = 5.38 \quad n_2 = 6$$

RESULTANDO

$$A = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 0$$

$$L_c = 0 + (2.06) (3.41) = 7.02$$

$$L_c = 0 - (2.06) (3.41) = -7.02$$

Por lo que se acepta H_0 . con error B

QUE NO HUBO DIFERENCIA ENTRE AMBOS GRU

POS.

4.- Se concluyó en cuanto a la recuperación de la frecuencia cardíaca en ambos grupos.

Clinicamente la recuperación de la frecuencia cardíaca en el grupo B, se recuperó a cifras control en un 100 % de los pacientes dentro de los primeros 35 minutos. Para los pacientes del grupo A la recuperación de la frecuencia cardíaca en un 100 % fue en un tiempo comprendido entre 26 y 35 minutos.

ESTADÍSTICAMENTE NO HUBO DIFERENCIA EN AMBOS GRUPOS.

Grupo A

$$H_0 = \mu_1 - \mu_2 = A$$

Grupo B

$$H_1 = \mu_1 - \mu_2 \neq A$$

$(\alpha = 0.05) = (\alpha = 0.025)$ NIVEL DE SIGNIFICANCIA.

Dando como Resultado

Grupo A

$$\bar{X}_1 = 4.28 \quad s = \sqrt{38.48} = 6.2 \quad n=7$$

Grupo B

$$\bar{X}_2 = 4.28 \quad s = \sqrt{22.20} = 4.7 \quad n=7$$

RESULTANDO

$$A = \bar{X} - \bar{X}_2 = 0$$

$$Lc = 0 = (1.96) (2.94) = 5.76$$

$$Lc = 0 - (1.96) (2.94) = 5.76$$

Por lo que se acepta H_0 con error B

QUE NO HUBO DIFERENCIA EN AMBOS GRUPOS.

5.- Se concluyó en cuanto a la obtención -
de la primera respuesta del paciente,
al hablarle por su nombre, después de_
haber terminado el acto quirúrgico en_
ambos grupos:

QUE ESTADISTICA Y CLINICAMENTE SE OBTU
VIERON RESULTADOS POSITIVOS EN EL GRU
PO B.

Grupo A

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = A$$

Grupo B

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq A$$

($\alpha - \infty$) = ($\alpha - 9.75$) NIVEL DE SIGNI
FICANCIA.

DANDO COMO RESULTADO

Grupo A

$$\bar{X}_1 = 5.6 = \sqrt{18.33} = 4.28 \quad n = 6$$

Grupo B

$$\bar{X}_2 = 5.6 = \sqrt{49.33} = 7.02 \quad n = 6$$

RESULTANDO

$$A = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 0$$

$$Lc = 6.958$$

$$A = Lc$$

$$0 = 6.958$$

Se acepta H_0 . con error B

QUE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS -
SON MEJORES EN GRUPO B.

6.- Se concluyó en cuanto a la recuperación total del paciente tomando como referencia la administración de la última dosis de ketamina en el grupo A y B.

QUE ESTADISTICA Y CLINICAMENTE SE OBTU-
VIERON RESULTADOS POSITIVOS EN EL GRU-
PO B.

Grupo A

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = A$$

Grupo B

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq A$$

($\bar{1} - \infty$) = ($\bar{1} - .975$) NIVEL DE SIGNIFICANCIA.

Dando como Resultado.

Grupo A

$$\bar{X}_1 = 3.33 \quad 61 = \sqrt{30.88} = 5.55 \quad n=9$$

Grupo B

$$\bar{X}_2 = 3.33 \quad 62 = \sqrt{18} = 4.24 \quad n=9$$

RESULTANDO

$$A = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 0$$

$$Lc = 0 + (1.96) (2.33) = 4.5668$$

$$Lc = 0 - (1.96) (2.33) = 4.5668$$

Se acepta H_0 . con error β

QUE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS SON MEJORES EN EL GRUPO B.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

7.- Se concluyó en cuanto al cuestionario -
realizado en ambos grupos.

NO HUBO DIFERENCIAS, EN CUANTO A LOS DA
TOS OBTENIDOS POR EL CUESTIONARIO.

8.- Se observó presencia de actividad moto-
ra durante y después del acto quirúr-
gico, en ambos grupos.

- -

D I S C U S I O N

Considerando la disponibilidad de Ketamina, amplia utilización y tomando en cuenta sus reacciones adversas principalmente las de tipo psicótico. ¿Por qué no utilizar la naloxona para minimizar el periodo de recuperación y hacerlo menos desagradable ?

La reversión incompleta de ketamina por naloxona nos hace plantear una hipótesis la cual sugiere que el sitio de acción de la naloxona para abreviar la emersión de la anestesia por ketamina, se lleve a efecto en sitios diferentes de los receptores opiáceos y no relacionados con el mecanismo de competencia, y probablemente activando un sistema de despertar en el sistema nervioso central.

C O N C L U S I O N

En este estudio concluyó que la recuperación de los pacientes anestesiados con ketamina pueden tener una más rápida recuperación posoperatoria utilizando para ello la administración de Naloxona al finalizar el acto quirúrgico.

El rechazo al procedimiento en futuros -- procedimientos con ketamina por el 50 % de los pacientes estudiados, se puede deber a que en el presente estudio se evitó intencionalmente el uso de Diazepam y/o Dehidro benzoperidol en la medicación preanestésica con objeto de no interferir en los tiempos de recuperación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Finck A.D., Ngai S.H., Berkowitz B.A.: Antagonism of General anesthesia by naloxona in the rat. ANESTHESIOLOGY 46: 24 1977
- 2.- Gary M. Nekoe, David J. Smith.: Ketamina analgesia. Mediation by biogenic amine and endogenous opiate - processes. ANESTHESIOLOGY 51: 3 s36 Sept. 1979
- 3'- D.M.A. Nalda Felipe, Dra. Marisol Carrasco.: Utilización de los nuevos antídotos de los morfínicos. - NALOXONA 23 6 1979
- 4.- Yang J.C., Crawford Clark W.: Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxona in man. ANESTHESIOLOGY 52: 414 1980
- 5.- Dr. Abraham Ramirez M. Tesis ketamina y sus usos -- clínicos Dic. 1981.
- 6.- Edward F. Bell: Naloxona reversal of diazepam effects ANESTHESIOLOGY 53: 264 1980
- 7.- Kraynack B.M., Gintautas J.: Analeptic action of naloxona unrelated to opiate receptors. ANESTHESIOLOGY 55: 3 A287 Sept. 1981
- 8.- Finck A.D., Ngai S.H.: Ketamina effects in opiate - receptor bioassay. ANESTHESIOLOGY 55: 3 A 242 Sept. 1981
- 9.- Finck A.D., Ngai S.H.: Ketamina interacts with opiate receptors in vivo. ANESTHESIOLOGY 55 3 A241 Sept 1981
- 10.- Smith D.J., Bouchal R.L. : Ketamina interacts with dysophoril sigma opiate receptors. ANESTHESIOLOGY 55: 3A 243 Sept. 1981
- 11.- Kraynack B.J., Gintautas J.G.: Naloxona analeptic action unrelated to opiate receptor antagonism. - ANESTHESIOLOGY 56: 251 1982
- 12.- Kraynack B.J., Gintautas J.: Analeptic action of - Naloxona abolished by atropine pretreatment. ANESTHESIOLOGY 57: 3 A307 Sept. 1982

- 13.- Donald Finck A., Ngai S.H.: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. ANESTHESIOLOGY 56: 291 1982
- 14.- Tony L. Valsh, James R. Howe: Opiate receptors and -- their definition by antagonist. ANESTHESIOLOGY 56: 246 1982
- 15.- Paul F. White, Walter L. Way, Anthony J. Trevor: Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses. ANESTHESIOLOGY 56: 119 1982
- 16.- Gillman M.A., Lichtigfeld F.J.: Naloxona and its analptic effect. ANESTHESIOLOGY 58: 287 1983.
- 17.- Koike M., Roizen M.F., Zivin J., Shneider S.M., - - - Krusko N., Joyce J.: Naloxone ameliorate adverse effects of some anesthetics on CNS injury. ANESTHESIOLOGY - - 59: 3 A 333 SEPT. 1985.
- 18.- Mehdi Keykhah M., David S. Smith, Isabellla Engleback, James R. Harp: Effects of naloxone on cerebral blood - flow and metabolism. ANESTHESIOLOGY 59: 3A 309 Sept. - 1983
- 19.- Antonio Diaz P. Método estadístico de prueba de hipotesis, estadística avanzada. Pag.350. 4a. Edic. 1980'
- 20.- Josephine N. M.D. and James F. Cumming, M.D. Interaction between sedative premedicants and ketamine in man and in Insolated perfused rat livers. ANESTHESIOLOGY V43, N03. Sept. 1975.