

11202
2978

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Hospital General de México
División de Enseñanza e Investigación

DISMINUCION DE LOS EFECTOS PSICOTOMIMETICOS POSTENESTESICOS DE LA KETAMINA CON LA ADMINISTRACION DE BUTORFANOL

TESIS CON
FALTA DE ORDEN

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A N
DRA. ROSA MARIA URIBE MEMIJE
DR. JUAN CARLOS MORALES ROMERO

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO FEDERAL DE DEFENSA Y PROTECCION CIVIL

Jefe del Servicio de Anestesiología: Dr. Sebastián Rivas Catalán
Asesor de Tesis: Dr. José Carlos Gómez de la Cortina

México, D. F. 1988

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO FEDERAL DE DEFENSA Y PROTECCION CIVIL
Firma manuscrita: Guillotini



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

PAG.

INTRODUCCION.	
ANTECEDENTES.....	1
JUSTIFICACION.....	16
DELIMITACION DEL PROBLEMA.....	17
HIPOTESIS.....	19
OBJETIVOS.....	19
METODOLOGIA.....	20
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	27
CONCLUSIONES.....	30
TABLAS Y FIGURAS.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	49

ra obligar a la hospitalización psiquiátrica; más frecuentemente pueden ser tratados con psicoterapia, tranquilizantes mayores o la corrección de problemas orgánicos que los provocan.

Todas estas situaciones producen graves problemas en la asistencia de los enfermos, y pueden poner en peligro la recuperación. Se trata a menudo de manifestaciones de la incapacidad de los enfermos para afrontar el stress psicológico que representa la amenaza de la pérdida de la vida o de un miembro, o del cambio de la imagen corporal, o simplemente una pérdida sensorial (3).

Es importante, como es lógico, descubrir antes de la intervención a los pacientes vulnerables a estas alteraciones psicológicas para adoptar una actitud acorde con la situación.

Las alteraciones psicológicas y emocionales que aparecen en el período postoperatorio tardío, son también dignas de tomarse en cuenta, sobre todo ahora con la creciente popularidad que ha conseguido la cirugía ambulatoria.

Estos problemas pueden tener la forma de pesadillas recidivantes, experiencia de lo ya vivido, incapacidad de concentración, disminución de la atención, malestar general, conducta agresiva; síntomas que se han observado incluso después de intervenciones muy breves. La actitud del paciente ante nuevas intervenciones anestésico-quirúrgicas, están fuertemente influidas por estas experiencias.

La anestesia general inhalatoria presenta también alteraciones más sutiles, aunque en un porcentaje mucho mayor de pacientes. Se ha observado que los pacientes que despertaban de la anestesia general (tiopental) seguido de -

halotano y óxido nitroso) estaban lúcidos, pero no parecía importarles lo relativo a la intervención tenían una falta respuesta afectiva adecuada. Aunque los que han sido anestesiados por vía raquídea muestran un estado -- afectivo más normal, los investigadores atribuyeron las alteraciones de la anestesia general más a los factores psíquenos que a los farmacológicos (4).

INFLUENCIA DEL LUGAR DE LA INTERVENCION.

Eckenoff, Kneale y Dripps, revisaron retrospectivamente 14,000 intervenciones en pacientes de 3 años o más, y encontraron que con mayor frecuencia la amigdalectomía, cirugía tiroidea y circuncisión (2), iban acompañadas de excitación durante la recuperación de la anestesia. Otros autores encontraron este mismo efecto en las intervenciones intratorácicas, en cirugías sobre abdomen superior, las vías aéreas, la mama y los órganos reproductores, así como las que provocan un fuerte estado emocional (p. e. legrado uterino) (5,6,7).

AGENTES ANESTESICOS.

Claramente los agentes inhalatorios que se asocian con más frecuencia con la aparición de un delirio al despertar son el ciclorpopano y el éter.

Por otro lado, el tiopental, el óxido nitroso y los opiáceos parecen menos implicados a menudo en este problema. El halotano y posiblemente el enflurano ocupan una posición intermedia (2).

Smessaert observó que con una premedicación anticolinérgica y barbitúricos, el delirio se presenta en el 1% de los pacientes tratados con tiopental y óxido nitroso.

Es evidente que existe una interacción de otros factores con los agentes anestésicos destacándose: tipo de cirugía, administración de medicación preanestésica, estado psicológico previo, etc.(2)

El halotano despertó más quejas que el isoflorano, diferencia que se consideró secundaria a la mayor liposolubilidad del halotano, a sus metabolitos, o a ambas circunstancias.(8)

La ketamina se acompaña de una alta frecuencia de reacciones emocionales en la sala de recuperación que posiblemente persisten durante largos períodos tras la administración y en la sala de recuperación son muy frecuentes los sueños vívidos, a menudo desagradables, oscilan su frecuencia entre el 9 y el 40%. (1,9)

Krestow ha encontrado que 30 de 50 pacientes sometidos a abortos terapéuticos habían experimentado sueños desagradables y 17 de ellas rechazaron categóricamente la utilización posterior de ketamina para otro tipo de intervenciones (10). Sin embargo, Gardfield, estudiando soldados con quemaduras de guerra tratados con injertos cutáneos y técnicas ortopédicas poco agresivas, observó una frecuencia baja de sueños desagradables y una más fácil -- aceptación de la ketamina.(11)

FARNACOLOGIA DE LA KETAMINA.

Este anestésico, conocido como CI-581, es el hidrocloreuro de DL-2 (O-clorofenil) -2-(metioamino)-ciclohexano. Está químicamente relacionado con la fenciclidina y con las ciclohexaminas, pero no guarda ninguna similitud con ninguno de los barbitúricos o eugenoles; y su uso puede ser intravenoso o intramuscular.

Se ha tenido extensa experiencia de laboratorio y clínica con el derivado feniciclidínico, clorhidrato de ketamina, tiene características únicas y es extraordinariamente bien tolerado y eficaz para diversos métodos quirúrgicos y diagnósticos sencillos. La acción del fármaco es fácil de controlar y se necesita un mínimo de fármacos o dispositivos de sostén o complementarios. Este fármaco representa un avance importante en la búsqueda de agentes con selectividad de acción.

Se produce un estado peculiar de inconciencia en el cual el paciente parece no adormecido ni anestesiado, sino -- más bien desconectado o alejado de su medio ambiente, ya que el efecto anestésico de la ketamina es altamente selectivo.

Al parecer las vías de asociación cerebrales son las -- primeras en ser bloqueadas. La droga altera intensamente el sistema neocortical y talámico, con disminución -- importante de la actividad de los sistemas límbico y de la actividad reticular. La ketamina es capaz de estimular algunas zonas (bulbo y sistema límbico del cerebro) en tanto deprime simultáneamente otras (corteza). Por lo tanto, se presenta depresión talamoneocortical y activación concomitante del sistema límbico y por esta razón -- aparece disociación funcional de dos zonas cerebrales.

MEDULA ESPINAL. El efecto analgésico de la ketamina es bastante profundo. Además de un efecto central, hay supresión de la actividad neuronal de las células del asta dorsal de la médula espinal, lo cual puede contribuir a la analgesia.

Estas neuronas del asta dorsal están dispuestas en láminas y al parecer controlan de manera selectiva la activi

dad espontánea y provocada de las neuronas de la lámina V y en el asta dorsal.

SIGNOS DE LA ANESTESIA. La acción disociativa de este agente produce un tipo de anestesia quirúrgica totalmente distinto del que se logra con los agentes anestésicos corrientes. Cuando la persona entra en un estado de disociación, catalepsia e inconciencia, sus párpados se abren grandemente y hay nistagmo horizontal o vertical. Segundos después los globos oculares quedan fijos en posición central y parece que la mirada está fija. Los impulsos visuales somatosensoriales cursan sin alteraciones desde la periferia a la corteza sensitiva primaria, lo cual indica que el aislamiento sensitivo se hace dentro del cerebro en alguna zona de asociación. Con el efecto de la ketamina, el cerebro es incapaz de interpretar los impulsos aferentes y desencadenar la respuesta apropiada.

PREMEDICACION. Es indispensable usar un agente anticolinérgico, el cual bloquea la sialorrea, la formación de moco e impide la epifora y la sudación, aminorando también la actividad refleja.

El estudio de los medicamentos preanestésicos de acción central indica que conviene usar un opiáceo, ya que contribuye a que el paciente esté tranquilo y condescendiente, favorece la analgesia y lleva al mínimo la excitación cardiovascular nociva. Los opiáceos son también más eficaces para disminuir el número de fenómenos que aparecen al recuperar la conciencia (12).

Se han recomendado los tranquilizantes (13) como parte de la medicación preanestésica. El droperidol (14) y el diacepam son más útiles y mejores que los barbitúricos.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

La ketamina produce abolición general profunda del dolor somático.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Estimula algunas zonas como la bulbar y límbica y deprime la corteza. Hay una pérdida peculiar y progresiva de la conciencia semejante al estado catatónico. Después de que el individuo parece adormecerse, poco a poco se abren los párpados y puede haber moderado nistagmo ascendente.

Como efectos hemodinámicos en el Sistema Nervioso Central se aumenta notablemente el flujo sanguíneo cerebral y la presión del líquido cefalorraquídeo (200 cm H₂O).

EFFECTOS RESPIRATORIOS. La depresión respiratoria es mínima y transitoria incluso algunos autores han puesto en evidencia cierta estimulación respiratoria. El efecto depresor mínimo se alcanza alrededor de 2 minutos después de la inyección intravenosa, cediendo generalmente en 5 segundos; no obstante, la depresión respiratoria e incluso la apnea llegan a ser manifiestas cuando se administra la ketamina después de la premedicación con opiáceos. (15); sobretodo después de una inyección rápida o cuando se inyecta intramuscularmente a niños pequeños. En otros pacientes existe un ligero aumento de la frecuencia respiratoria.

La tos, el hipo, el laringoespasmó ocurren muy pocas veces, pero son más frecuentes en los niños que en los adultos. Dilata el árbol bronquial y antagoniza el efecto broncoconstrictor de la histamina, acetilcolina, serotonina; tanto en la tráquea como en los bronquios.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES. La ketamina tiene cierto grado de estimulación cardiovascular, ya que afecta tanto a la tensión arterial como a la frecuencia cardiaca. Puesto que el efecto de la ketamina en el miocardio aislado es depresivo, la hipertensión y la taquicardia producida en situaciones clínicas, deberán considerarse como producto de la hiperactividad simpática. Se ha logrado demostrar un aumento en la adrenalina circulante.

Otros autores defienden un punto de acción periférica - basados en estudios que demuestran que la ketamina desensibiliza los barorreceptores arteriales, y reduce el mecanismo de retroacción negativo sobre el centro vasomotor, con el resultado de hipertensión arterial y taquicardia.

Las arritmias cardiacas son poco frecuentes e incluso se ha mostrado un efecto antiarrítmico (16).

FARMACOCINETICA

Después de una dosis intravenosa de 2 mg/kg, el efecto anestésico aparece con rapidez debido a su alta liposolubilidad que es 5 a 10 veces mayor que el tiopental, - con esto se asegura su paso rápido a través de la barrera hematoencefálica.

Las concentraciones en el tejido nervioso disminuyen rápidamente en forma paralela al decremento de las cifras plasmáticas por tanto, la inconciencia termina por redistribución del compuesto del cerebro a otros tejidos, lo cual ocurre en el hombre de 15 a 20 minutos; la recuperación completa requiere de más tiempo.

El fármaco atraviesa la placenta con facilidad. Las con-

centraciones en plasma fetal son semejantes a la del -- plasma materno. Alrededor del 12% de la ketamina se une a la albúmina.

Después de su administración el fármaco es desmetilado por enzimas microsomales hepáticas a nor-ketamina. Se ha postulado que el anillo ciclohexilámico se hidroxila para formar dos metabolitos que pueden ser conjugados y excretados o deshidratados para formar deshidronorketamina. Se han descrito hasta siete metabolitos. Sólo pequeñas cantidades aproximadamente 2.5% de 1 dosis administrada aparecen en la orina sin modificarse.

DESVENTAJAS Y COMPLICACIONES DE LA ADMINISTRACION DE KETAMINA.

1. Aumento de la presión arterial.
2. Fenómenos excitatorios durante la inducción.
3. Algunas veces, convulsiones.
4. A veces depresión respiratoria que es impredecible.
5. Polineuropatía.
6. Náuseas y vómito en 15 a 20% de los pacientes.

Otras contraindicaciones relativas incluyen: alergia, - obstrucción de vías aéreas y trastornos neuropáticos y neuropsiquiátricos y delirios al despertar.

RECUPERACION DE LA CONCIENCIA DE LA ANESTESIA POR KETAMINA.

Existe discrepancia en los informes respecto a la incidencia, gravedad y significado de las secuelas que aparecen al despertar de la ketamina. Las manifestaciones psicológicas varían por sus severidad, comprendiendo desde sensación de sueños desagradables, agradables, ingra-

videz, fantasías muy brillantes, alucinaciones y delirio al despertar.

Hay tres aspectos de este problema relacionados entre sí:

- a) Reacciones al despertar
- b) sueños y alucinaciones
- c) efectos psicotomiméticos a largo plazo.

Las escuelas en esta fase incluyen: delirio y ensoñación y guardan relación con grandes dosis que se administran rápidamente y con suficiente premedicación; existiendo además relación con el sexo ya que son 3 a 4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres, y la incidencia se reduce en forma acuzada medicando con opiáceos-hioscina u opiáceos-droperidol. La utilización del droperidol me jora la aceptación del paciente al uso de ketamina, aunque la frecuencia de los efectos psicotomiméticos no disminuye significativamente.

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

La medicación preanestésica con 5 mg. de diacepam y 5 mg de droperidol reducirá el delirio al despertar y los sueños, hasta un límite aceptable, pero estas complicaciones no quedan abolidas por completo. Esta mezcla reduce asimismo la catatonía observada frecuentemente por ketamina.

La premedicación con barbitúricos es poco útil para evitar los fenómenos postoperatorios del SNC. Algunos autores plantean la posibilidad si la descripción preoperatoria detallada de las secuelas al despertar reduciría la tendencia del paciente a considerarlas como desagrada--

bles o causantes de ansiedad.

En un estudio, se visitó a las pacientes (todas mujeres) 24 horas después de intervenciones sencillas, preguntándoles si desearían el mismo anestésico y el 83% de las - pacientes anestesiadas con metohexitona preferirían el - mismo anestésico; en comparación al 29% en favor de una segunda anestesia con ketamina.

La premedicación con hioscina y un opiáceo, o con droperidol aumentó el índice de aceptación hasta un 60% lo - mismo ocurriría con el diazepam inyectado al finalizar - la operación.

La inyección simultánea de flunitrazepam y ketamina puede reducir la incidencia de los sueños, confusión y agitación motora; existe además una amnesia para los sueños y estos se vuelven placenteros; además, por otro lado - la dosis media de ketamina inyectada durante la anestesia fué significativamente menor que con la ketamina sola.

INTERACCION DE KETAMINA CON RECEPTORES OPIACEOS.

La ketamina es un anestésico inyectable que ha mostrado interactuar con receptores opiáceos comportándose como - agonista. Se ha pensado además que puede activar las - vías inhibitorias del dolor originadas en la sustancia - gris periacueductal que descienden a la médula espinal.

Los estudios sobre fijación de drogas y péptidos opioides en determinado sitio del encéfalo y otros órganos, - sugiere la existencia de por lo menos 8 tipos de receptores opioides. en el Sistema Nervioso Central existen evidencias bastante firmes de que hay 4 categorías prin-

cipales de receptores que se designan: mu, kappa, sigma y delta.

El receptor mu media la analgesia supracspinal, miosis, depresión respiratoria y el síndrome de abstinencia a opioides.

El receptor sigma media la disforia, alucinaciones, y estimulación respiratoria y vasomotora.

Los efectos disfóricos y alteraciones de la conducta que ocurren con ketamina son similares a aquellos inducidos por drogas que actúan a nivel de receptores sigma. La euforia y los efectos psicotomiméticos se han atribuido a los receptores sigma, en particular por su localización en la región límbica del encéfalo. (16)

Otras propiedades de la ketamina incluyen hipnosis, analgesia y sedación son similares a aquellos efectos observados por sustancias que estimulan los receptores kappa, por tanto se sugiere que la droga puede actuar de una manera similar a los agonistas kappa. Otra característica de las drogas que actúan a este nivel son sus mínimos efectos respiratorios y cardiovasculares.

Los efectos disfóricos y psicotomiméticos de algunos opiáceos benzomorfanos parecen estar mediados por el receptor sigma.

Hay evidencias que sugieren que el receptor de fenciclidina observado, es el ahora descrito como receptor sigma, observando que los opiáceos benzomorfanos actúan específicamente a nivel del receptor sigma (17).

La potencia de la ketamina para desplazar al narcótico de

los receptores opiáceos de la región talámica pueden -- apuntar hacia un mecanismo selectivo de estimulación talámica y depresión de centros cerebrales superiores.

Algunos estudios demuestran un antagonismo parcial de la naloxona a los efectos analgésicos de la ketamina. La naloxona antagoniza con mayor potencia los efectos de los agonistas μ que los de los agonistas kappa o sigma, de modo que puede suponerse que posee mayor afinidad por el receptor μ ; observándose por tanto, que algunos de los efectos de los agonistas sigma son antagonizados por la naloxona y otros no (18, 19, 20).

FARMACOLOGIA DEL BUTORFANOL.

El tartrato de butorfanol es un analgésico narcótico agonista-antagonista, miembro de los fenantrenos, es una -- sustancia blanca, cristalina, soluble en soluciones acuosas. Es un potente analgésico cuya duración de acción -- es generalmente de 3 a 4 horas aproximadamente. El inicio de acción de la analgesia es de 10 minutos después -- de la inyección intramuscular, y aproximadamente 3 minutos después de la administración intravenosa. El efecto pico de la analgesia es obtenido a los 30-60 minutos des -- pués de la inyección intramuscular y a los 15 minutos -- después de la inyección intravenosa.

ACTIVIDAD NARCOTICA ANTAGONISTA. La actividad antagonis -- ta es aproximadamente equivalente a 2/3 de la nalorfina, 30 veces la de la pentazocina y 1/40 de la naloxona.

MECANISMOS DE ACCION ANALGESICA. Ejerce su efecto analgés -- ico vía un mecanismo del sistema nervioso central, subcortical, posiblemente en el sistema límbico y sus accio -- nes, ejercidas primariamente sobre receptores opiáceos --

kappa y sigma.

EFFECTOS SOBRE LA RESPIRACION. A dosis analgésicas de 2 mg, el butorfanol deprime la respiración en igual grado que 10 mg de morfina. La magnitud de la depresión no es apreciablemente incrementada a dosis de 4 mg. En contraste a la magnitud de la depresión respiratoria, la frecuencia respiratoria si está en relación con la dosis.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES. Después de la administración intravenosa, son similares a las producidas por la pentazocina y éstos incluyen: aumento de presión al final de la diástole, de la presión arterial sistémica y de la resistencia vacular pulmonar; ésta incrementa el trabajo del corazón, especialmente en el circuito pulmonar.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

El butorfanol es recomendado para el alivio del dolor moderado a severo y también puede ser utilizado como medicación preoperatoria, como complemento de la anestesia balanceada y para aliviar el dolor durante el trabajo de parto.

El butorfanol no debe ser administrado a personas con hipertensión arterial y los pacientes físicamente dependientes de narcóticos deben pasar un período de detoxificación antes de administrar el medicamento.

Debe tenerse cuidado con los pacientes en un estado emocional inestable; los pacientes que tienen lesiones de cabeza, ya que aumenta la presión intracraneana, contraindicado también en los pacientes con disfunción ventricular, infarto del miocardio o insuficiencia coronaria;

Utilizarse con precaución en pacientes con depresión -- respiratoria, asma bronquial o cianosis. En los enfermos con alguna afección hepática puede predisponer al aumento de los efectos colaterales e incrementar la actividad de una dosis clínica usual, posiblemente como resultado de una disminución del metabolismo de la droga por el hígado.

REACCIONES ADVERSAS:

Las más frecuentes son: sedación (40%), Náuseas (6%), - Transpiración (6%).

Las reacciones menos frecuentes son: dolor de cabeza -- (3%), sensación de flotar (3%), mareo (2%), Letargia -- (2%), confusión (1%).

Otras reacciones pueden ocurrir con menor frecuencia -- (1%):

En sistema nervioso central: nerviosismo, sueños, agitación, euforia, alucinaciones.

Cardiovascular: palpitaciones, aumento de la tensión arterial.

Dermatológico: Rash.

SOBREDOSIFICACION.

Puede producir algunos grados de depresión respiratoria y efectos variados en sistema nervioso central y aparato cardiovascular. El tratamiento es la administración inmediata de naloxona intravenosa.

JUSTIFICACION

El uso de clorhidrato de ketamina en adultos ha sido limitada por las reacciones de emergencia. Este fármaco tiene varios atributos clínicos incluyendo: facilidad de administración, rápido inicio de acción, preservación de los reflejos laringo-faríngeos, profunda analgesia somática y corta duración del efecto.

Sin embargo, la ocurrencia postoperatoria de delirio, ilusiones, alucinaciones, sueños vívidos, han reducido la aceptabilidad de la anestesia con ketamina en pacientes, anestesiólogos, y personal de quirófano y recuperación. Los intentos para disminuir este problema han incluido: preparación psicológica del paciente, reducción del estímulo aferente y también la utilización de agentes farmacológicos tales como sedantes, narcóticos, barbitúricos y tranquilizantes.

La demostración de una técnica efectiva para prevenir estas reacciones podría llevarnos a posibles beneficios como mayor aceptación por parte del paciente y para modificar las reacciones psicóticas de otras drogas. Los narcóticos han sido empleados en un intento para eliminar o disminuir al mínimo estos efectos.

Sugerimos que el butorfanol podría tener un efecto benéfico debido a su acción sedante y analgésica. Por tanto se propone demostrar que el butorfanol es una alternativa en la prevención y tratamiento de los efectos psicotomiméticos provocados por ketamina.

Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento idóneo para este problema.

DELIMITACION DEL PROBLEMA

Es difícil valorar el papel que desempeña el anestesiólogo y los anestésicos en la aparición y manifestaciones de las alteraciones de la personalidad en el período postoperatorio. Ello es debido a que la anestesia es solo una de las sobrecargas emocionales que lleva consigo el tratamiento quirúrgico.

Es sobradamente conocido que tras una intervención quirúrgica pueden aparecer alteraciones de la personalidad, que fueron ya descritas por primera vez en 1819 por Dupuytren. Las primeras publicaciones sobre desorientación, agresividad, depresión y otras anomalías de la conducta que se desarrollan en el postoperatorio atribuye su origen a la sepsis o a la toxicidad de los fármacos.

Sin embargo, con el desarrollo de la psiquiatría se llegó a la conclusión de que junto a las causas orgánicas, los trastornos emocionales posquirúrgicos formaban parte de las complejas reacciones del esquema orgánico de la mente, que aparecen con el stress en general y a consecuencia de la anestesia y la cirugía en particular (22).

La conducta psicótica que se presenta durante la recuperación anestésica se puede expresar como una depresión psicótica con tendencia al suicidio, reacciones maniaco-depresivas, reacciones esquizofrénicas, alucinaciones, ansiedad, agitación psicomotriz, llanto, vocalización, etc.; siendo este cuadro clínico semejante al que se presenta con ketamina (23).

La ketamina, un anestésico general, se ha utilizado ampliamente en la práctica anestésica diaria, debido a su fácil administración intravenosa o intramuscular, amplio

margen de seguridad, moderados efectos cardiovasculares y respiratorios y una potente acción analgésica. (24,25).

El entusiasmo inicial por su seguridad y eficacia, fué - sustituido por controversia, debido a que del 12% a más del 40% de los pacientes anestesiados con este agente, - sufrieron reacciones semejantes a las descritas anteriormente y fueron estos efectos colaterales 2 a 4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres.(26).

Obviamente, el paciente con este cuadro, altera la dinámica del personal de recuperación ya que demanda mayor - aceptación y cuidados, repercutiendo además en la aceptación posterior para futuras anestesias con este medicamento. (27)

Se ha reportado una alta incidencia de efectos psicomiméticos en pacientes con una disposición psicológica - particular, como sería el caso de las pacientes sometidas a legrado uterino instrumental por aborto. (27,28)

Por tanto, se han realizado varios intentos para aminorar estas reacciones, por medio de la utilización pre, - intra y postoperatoria de medicamentos; entre los que -- cabe destacar la administración de sedantes, narcóticos barbitúricos, tranquilizantes, antihistamínicos, hioscina; sin embargo, es difícil comparar la eficacia de estos medicamentos, debido a los diferentes modos de interpretación de datos, amplia variedad de trauma quirúrgico y otros factores. (29)

En relación a la ketamina, la medicación preoperatoria - ha demostrado no producir cambios en la proporción de pacientes con síntomas, excepto cuando el periodo entre la administración de la dosis sedante o hipnótica y la ter-

minación de la anestesia fué corta. Estos reportes han mostrado una reducción en el índice de sueños de aproximadamente 50 a 60% al 10 a 15%. (30)

Por otro lado, la visita preoperatoria demostró una efectividad para reducir la ansiedad del 67 al 43% sin el uso de medicamentos. (31)

El delirio ocurre en particular después de la anestesia con ketamina cuando la duración fué breve y en relación con estos efectos postoperatorios uno, no sólo afronta la ansiedad del paciente sino también la psicosis inducida por la droga (32). Se ha empleado también para el tratamiento de estos efectos, técnicas psicológicas con aceptables resultados.

HIPOTESIS

LA UTILIZACION DE KETAMINA COMO ANESTESICO UNICO SE ACOMPAÑA DE UNA ALTA INCIDENCIA DE EFECTOS PSICOTOMIMETICOS EN LA RECUPERACION Y SE HAN EMPLEADO PARA TRATAR ESTE PROBLEMA SEDANTES Y OPIACEOS. EL BUTORFANOL, ANALGESICO OPIACEO AGONISTA-ANTAGONISTA CON GRAN EFECTO SEDANTE, PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE EFECTOS PSICOTOMIMETICOS PROVOCADOS POR LA KETAMINA.

O B J E T I V O S

1. Evitar la presentación del cuadro conocido como delirio de emergencia provocado por la ketamina, con la administración de butorfanol.
2. Disminuir la dosis total de ketamina administrada para la anestesia.

3. Aumentar el porcentaje de aceptación a la administración repetida de ketamina.
4. Utilizar las propiedades sedante analgésicas del butorfanol para prolongar la analgesia y sedación en el postoperatorio.
5. Proporcionar condiciones más satisfactorias para la realización del procedimiento quirúrgico.
6. Valorar los efectos fisiológicos de la combinación ketamina-butorfanol.
7. Valorar el porcentaje real de incidencia del delirio de emergencia.
8. Evitar la polifarmacia en el tratamiento del delirio de emergencia.

METODOLOGIA

TIPO DE INVESTIGACION: DESCRIPTIVA, TRANSVERSAL, EXPERIMENTAL, PROSPECTIVA.

DEFINICION DEL UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluirán 50 pacientes del sexo femenino admitidas en la Unidad de Gineco-Obstetricia del Hospital de la Mujer S.S., con el diagnóstico de aborto incompleto que requerirán legrado uterino instrumental. Todas las pacientes firmarán la carta de consentimiento y serán informadas - que recibirán ketamina como anestésico así como los efectos producidos por éste.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con estado físico ASA I-II,* de 18 a 35 años -

de edad con peso aproximado de 40 a 60 kg; que hablen -- bien español, sin experiencias previas de anestesia con ketamina y que hayan aceptado participar en el estudio.

*ASA I-II: American Society of Anesthesiology (pacientes sin otra patologia que la que motivó la intervencion).

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Haber ingerido alimentos antes de 6 horas, con historia de hipertension arterial. Cardiopatias, padecimientos pleuropulmonares, alcoholismo, epilepsia, reacciones -- alergicas, obesidad, farmaco-dependencia, estados febriles o intentos de suicidio.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Hipersensibilidad a la ketamina.
- Complicaciones transoperatorias que requieran modificar la tecnica anestésica quirúrgica p.e. perforación uterina.

M E T O D O

Una vez hecho el diagnóstico gineco-obstétrico que indique el legrado uterino instrumental, se interrogará a la paciente acerca de sus antecedentes anestésico-quirúrgicos, se le informará de los efectos de los medicamentos a utilizar y se pedirá que firme la carta de consentimiento.

Se tomará los signos vitales (tension arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura), -- así como también el peso. Se canalizará una vena con un

punzocat número 17 y se administrará solución glucosada al 5%.

Los pacientes serán divididos en dos grupos al azar.

GRUPO A:

Este grupo incluye 25 pacientes que recibirán por vía intravenosa sulfato de atropina a dosis de 10 microgramos (mcg) por kilogramo de peso y dos minutos después se inducirá y mantendrá la anestesia con clorhidrato de ketamina a dosis de 2 miligramos (mg) por kilogramo de peso, adicional, en caso necesario para mantener la anestesia. Las pacientes serán asistidas en caso necesario con oxígeno al 100% con la máquina de anestesia. Se registrarán sus signos vitales y cualquiera de las manifestaciones de delirio (grupo testigo).

GRUPO B:

Este grupo incluye 25 pacientes que recibirán IV: sulfato de atropina a dosis de 10 mcg. por kilogramo de peso y 2 mg de Butorfanol. Dos minutos después se inducirá y se mantendrá la anestesia con clorhidrato de ketamina a dosis-respuesta y dosis adicional en caso necesario para mantener anestesia. Se asistirá a las pacientes con oxígeno al 100% con la máquina de anestesia, se registrarán signos vitales y cualquiera de las manifestaciones de delirio.

Después que el procedimiento ha finalizado, las pacientes serán llevadas al área de recuperación, donde serán registrados nuevamente sus signos vitales y se vigilará la recuperación de la conciencia y la orientación hasta su total recuperación.

Aquí también se registrarán y calificarán las reacciones adversas provocadas por la ketamina.

Se interrogará a la paciente, una vez recuperada, acerca de las características de sus sueños, y de la aceptación de este tipo de procedimientos anestésicos para ocasiones posteriores.

A las pacientes del grupo A que presentan delirio al despertar, constituirán el grupo A' y se les administrará 1 ó 2 mg de Butorfanol y se observará su respuesta.

A todas las pacientes de este subgrupo, que a pesar de la administración de Butorfanol continúen con efectos psicotomiméticos por la administración de ketamina, se inyectará por vía IV: Diacepam 100 mcg/kg, más dehidrobenzoperidol 100 mcg/kg como medicamentos de rescate.

DEFINICION DE VARIABLES Y DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION Y MEDIDA.

Se determinará la tensión arterial (milímetros de mercurio), frecuencia cardiaca (latidos por minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto).

Se valorará la presencia o ausencia de: diplopia, visión borrosa, nistagmo, euforia, alucinaciones, ilusiones, ansiedad, llanto y vocalización.

Se calificará la intensidad en leve, moderado o grave, de náuseas, vómitos, rigidez muscular.

Se registrará en miligramos la dosis total de ketamina; en minutos la duración del procedimiento anestésico, tiempo de recuperación de la conciencia, orientación y

recuperación total.

Se calificarán las condiciones para el procedimiento quirúrgico en buenas, malas y regulares.

Interrogando, por último, la aceptación de ketamina para anestесias ulteriores.

R E S U L T A D O S

El promedio de edad de las pacientes del grupo A fué de 26.3 años (± 6.4); y la del grupo B 25.8 años (± 5.4)

El peso promedio del grupo A fue de 55.16 kg (± 4.6); y la del grupo B 53.56 kg (± 5.6); el rango de peso osciló en ambos grupos de 42 kg a 60 kg.

La dosis promedio de ketamina administrada en el grupo A fué de 100.6 mg. (± 30.9); y en el grupo B fué de 70.6 mg. (± 32.2) ($p < 0.05$). (figura 1).

El tiempo promedio de duración del procedimiento quirúrgico en el grupo A fué de 12.32 minutos, con un rango de duración de 6 a 18 minutos; y en el grupo B duró en promedio 11.56 minutos, con un rango de 4 minutos hasta 30 minutos.

Si dividimos el tiempo de duración del acto quirúrgico en 3 subgrupos de la siguiente manera: Subgrupo 1 duró de 1 a 10 minutos, el subgrupo 2 de 11 a 20 minutos y el subgrupo 3 con duración mayor de 20 o más minutos y comparamos los promedios de dosis de ketamina empleados en los pacientes con respecto a estos 3 subrupos, obtenemos los siguientes datos: en el grupo A se administraron 92 miligramos de ketamina para el subgrupo 1; 106.4 miligramos para el subgrupo 2; y 106.4 miligramos para el subgrupo 3.

gramos para el subgrupo 2 y ningún paciente presentó un procedimiento quirúrgico mayor de 20 minutos.

En el grupo B, las dosis de ketamina administrada fueron de 52.7 miligramos y 90.9 miligramos para los dos primeros subgrupos respectivamente y sólo un paciente -- presentó duración mayor de 30 minutos; en esta paciente se efectuó un legrado uterino instrumental para extraer un dispositivo intrauterino, el cual se encontraba fuertemente adherido a la pared uterina, dificultando su extracción (Figura 2).

La Figura 3 muestra como se modificó la calidad de los sueños en relación a la medicación administrada y así: -- en el grupo A todos los pacientes soñaron; 11 pacientes (44%) con sueños agradables; 12 pacientes (48%) con sueños desagradables y 2 pacientes (8%) no recordaron -- sus sueños. Con respecto al grupo B, 1 paciente (4%) refirió no haber soñado y del resto: 17 pacientes (68%) tuvieron sueños agradables, 6 pacientes (25%) sueños -- agradables y un pacientes refirió no haber soñado.

El porcentaje de pacientes que presentó efectos psicoto-- miméticos en relación a la medicación fué de 24% (6 pa-- cientes) a los cuales se les administró un mg de butor-- fanol respondiendo todos los pacientes en forma satisfac-- toria; en el grupo B el 12% (3 pacientes) presentaron vocalización y ansiedad, a 2 de los cuales se les admi-- nistró 1 mg. más de butorfanol en el postoperatorio, ce-- diendo el cuadro; y el tercer paciente se recuperó espon-- táneamente de éstos síntomas en recuperación (figura 4).

En relación a los efectos psicotomiméticos observados en la recuperación, cabe resaltar que en el grupo B la -- incidencia de alucinaciones fué mayor (52%), pero la in--

cidencia de ansiedad, llanto y vocalización fueron mucho menores con respecto al grupo A . (tabla I).

La tabla II muestra los efectos colaterales en relación a la medicación administrada, notando que la incidencia de náuseas fué mínima y no se presentó vómito en los pacientes del grupo "B" y los restantes efectos colaterales presentaron una incidencia semejante en ambos grupos.

El tiempo de recuperación varió en relación directa al tipo de medicación y a la dosis total de ketamina administrada, siendo de 13.8 minutos para la recuperación de la conciencia, 18.9 minutos para la recuperación de la orientación y 37.5 minutos para la recuperación total, con una dosis promedio de ketamina de 92 mg (subgrupo 1 de duración de 1 grupo A). Ver tabla III-A.

En el grupo B tuvo una dosis promedio de 52.69 mg (subgrupo 1 de duración) el tiempo de recuperación de la conciencia fué de 11.92 minutos. La orientación se recuperó a los 21 minutos siendo la recuperación total de 65.38 minutos. Para una dosis de 90.90 mg. (subgrupo 2) la conciencia se recuperó a los 10.09 minutos, la orientación a los 31.85 minutos y a los 92.72 minutos la recuperación fué total. (tabla III-B).

Durante la realización del procedimiento quirúrgico las condiciones fueron buenas en 21 pacientes (84%) del grupo A y en 22 pacientes (88%) del grupo B . (figura 5). Condiciones regulares se observaron en 3 pacientes (12%) de ambos grupos; y las condiciones fueron malas en 1 paciente (4%) del grupo A .

El porcentaje de aceptación de ketamina para anestésicos posteriores fue de un 48% (12 pacientes) en el grupo A

y de 64% (16 pacientes) en el grupo "B" (figura 6).

En cuanto a los efectos fisiológicos tenemos que: la tensión arterial sistólica se incrementó en ambos grupos, - en el grupo "A" de 118 a 144 mmHg(23%) y en el grupo "B" de 112 a 124 mmHg (16%). La tensión se mantuvo elevada - por un período más prolongado, de aproximadamente 25 minutos, en el segundo grupo. La tensión arterial diastólica también se incrementó: en el grupo "A" de 78 a 98 mmHg (23%) y de 73 a 86 mmHg (24%), en el grupo "B"; -- ocurriendo también un efecto semejante al descrito para la tensión arterial sistólica. (figura 7 y 8).

La frecuencia cardiaca se elevó en ambos grupos: de 79 a 85 latidos por minuto (20%), en el grupo "A" y de 73 a - 84 latidos por minuto (15%) en el grupo "B", 180 minutos después de la frecuencia cardiaca tiene un valor semejantic a la cifra basal, en el grupo "A"; pero en el grupo - "B" la frecuencia permanece aún elevada. (figura 9 y 10).

La frecuencia respiratoria disminuyó en ambos grupos: para el grupo "A" bajó de 19 a 15 respiraciones por minuto (24%) y en el grupo "B" descendió de 21 a 14 respiraciones por minuto (48%); este efecto se prolongó aún después de 180 minutos de observación. (figura 11 y 12).

D I S C U S I O N

La administración de butorfanol modifica las reacciones psicotomiméticas postoperatorias provocadas por la ketamina, observándose que los sueños son más agradables y - un porcentaje mayor de estos pacientes premanecen más -- tranquilos; disminuye la incidencia de ansiedad, llanto y vocalización, siendo estos síntomas los más desagradables para el paciente y personal de recuperación. (1,9,27)

Ninguno de los pacientes a quienes se les administró butorfanol como medicación preanestésica, requirió algún otro medicamento en recuperación, ya que estaban tranquilos y sin datos de delirio al despertar, evitando de este modo la polifarmacia para tratar el delirio de emergencia.

De aquellos pacientes que recibieron sólo ketamina sin medicación previa con butorfanol, el 24% (6 pacientes) presentaron manifestaciones francas de delirio al despertar, recibiendo por ello 1 a 2 miligramos de butorfanol por vía intravenosa, constituyendo el grupo "A"; observándose una respuesta satisfactoria a los 2 minutos de su administración. Se abolieron los síntomas de delirio de emergencia (ansiedad, llanto, vocalización, etc.), mejoró su estado de orientación, tornándose más cooperadores y accesibles. Se notó un cambio franco de un estado de excitación a uno de gran tranquilidad y por tanto no fué necesaria la medicación de rescate con diazepam droperidol

La dosis total promedio de ketamina necesaria para la anestesia fué menor cuando se administró previamente butorfanol y tal valor tiene un valor estadísticamente significativo.

Dentro de las razones que fundamentan esta disminución encontramos que ambos fármacos ejercen un efecto analgésico (sinergia) y además el butorfanol tiene un efecto sedante que potencia los efectos de la ketamina sobre el estado de conciencia.(16)

Al utilizar menor dosis de ketamina, la presentación de efectos psicomiméticos fué menor. Se observa que si la dosis de ketamina es mayor de 2 miligramos por kg --

umenta en relación directa la presentación de sueños de sagradables, así como de delirio; por otro lado, con dosis mayores de ketamina el tiempo de recuperación y - - orientación es mayor.

La combinación de ketamina-butorfanol aumenta la aceptación de ésta última para anestесias posteriores, ya que mejora la calidad de los sueños haciéndolos más agradables y reduce la ansiedad de los pacientes. Por otro lado, se prolonga la sedación hasta el período postoperatorio y también el tiempo total de recuperación. Ambos datos se vieron influenciados por la dosis total de ketamina administrada durante el procedimiento quirúrgico.

Esta combinación farmacológica también evita los movi-mientos que se presentan ocasionalmente en la anestesia con ketamina proporcionando así condiciones más satisfactorias para la realización de la cirugía.

En lo que se refiere a los efectos cardiovasculares puede considerarse que resulta mejor la asociación de ketamina-butorfanol ya que las modificaciones en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca son mínimas y más cercanas al estado previo a la anestesia y por lo tanto el consumo miocárdico de oxígeno se incrementa menos con la combinación farmacológica que con la administración de - ketamina sola.

En cuanto a los efectos respiratorios los parámetros que se modifican más con la combinación ketamina-butorfanol son: la frecuencia respiratoria y el volúmen corriente; y sería conveniente valorar tales efectos por medio de - una espirometría y una gasometría.

Puesto que el butorfanol es un analgésico narcótico exis

te un mayor riesgo de depresión respiratoria, aunque en el presente estudio no representó un problema en el postoperatorio.

C O N C L U S I O N E S

1. La combinación farmacológica ketamina-butorfanol resulta benéfica, puesto que hace más placentera la anestesia con ketamina, disminuye a un nivel aceptable los efectos psicotomiméticos (ansiedad, llanto, vocalización) y los efectos colaterales tales como náuseas y vómito se presentan con menor frecuencia.
2. La dosis total promedio de ketamina necesaria para la anestesia fué significativamente menor, disminuyendo por tanto la posibilidad de efectos adversos, aunque se prolongó la recuperación total del paciente.
3. Se aumenta el porcentaje de aceptación de ketamina para anestесias posteriores, ya que los sueños se vuelven más agradables.
4. La vida media del butorfanol es de 3 horas, por tanto la analgesia y sedación se prolongan en el período postoperatorio siendo en ocasiones este último efecto, deseable en algunos pacientes.
5. Esta combinación proporciona mejores condiciones para realizar la cirugía ya que disminuye la hipertонía muscular que en ocasiones se presenta con ketamina.
6. Se evita la utilización de múltiples medicamentos para el tratamiento del delirio al despertar, puesto que los pacientes responden satisfactoriamente al butorfanol, aunque esto debe valorarse en un grupo más ex-

tenso de pacientes.

7. En nuestro grupo de estudio la incidencia de delirio al despertar fue de 24%, semejante al reportado en otros trabajos.

8. Las modificaciones de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca fueron menores aunque de más larga duración y la frecuencia respiratoria disminuyó, ocasionalmente hasta la apnea, sin embargo este efecto - fué de corta duración no requiriéndose la administración de naloxona y tal depresión no ocasionó problemas en el postoperatorio.

Tiempo de recuperación y orientación _____

Tiempo de recuperación total _____

Aceptación de ketamina para anestésicos posteriores _____

RESULTADO _____

•
± = Bueno. Malo. Regular.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

YO _____ aceptó participar voluntariamente en el protocolo de investigación clínica - denominado DISMINUCION DE LOS EFECTOS PSICOTOMIMETICOS POSTANESTESICOS DE LA KETAMINA CON LA ADMINISTRACION DE BUTORFANOL con el -- objeto de evitar los efectos que provoca la ketamina en el postoperatorio y proporcionar condiciones más satisfactorias para realizar la cirugía; y he sido informado de los efectos producidos por este medicamento y puedo suspender en cualquier momento mi participación en este estudio, sin que éste retiro sea condicionado a mi tratamiento.

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO

TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

DEBIL PROMEDIO DE LETAMINA PARA LA
ANESTESIA EN REL. A LA MEDICACION

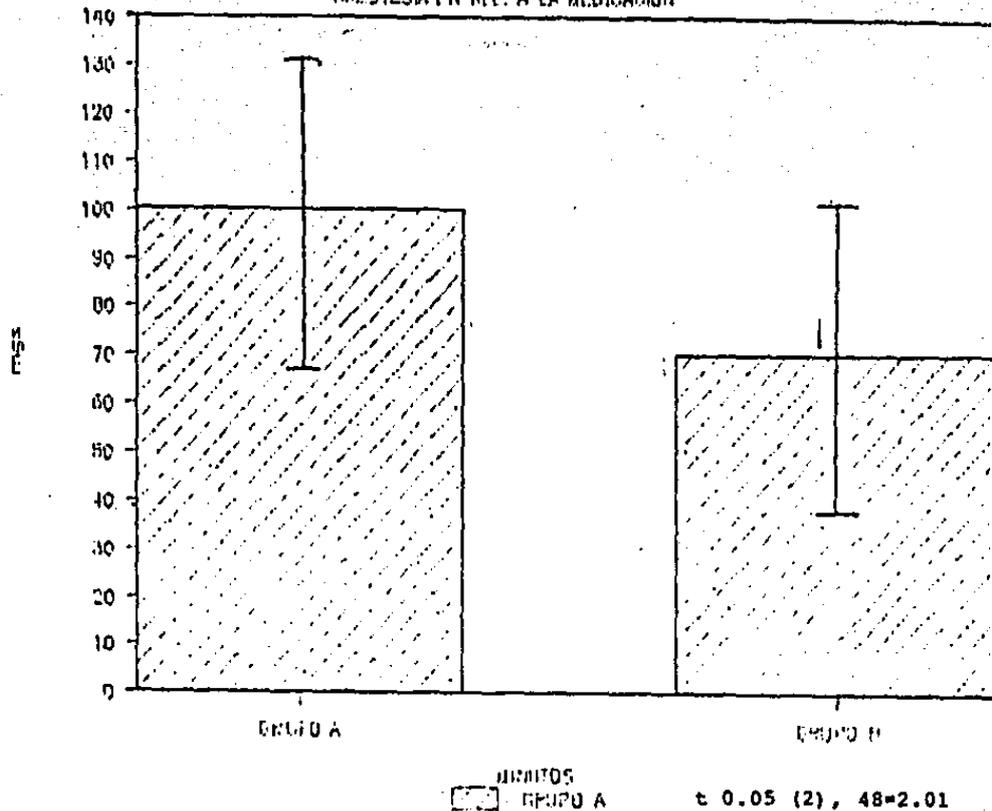


FIGURA 1

t 0.05 (2), 48=2.01
 $P(|t| \geq 3.35 < 0.002)$
 $p < 0.05$

DOSIS TOTAL PROM DE KETAMINA PARA LA ANESTESIA EN REL. A LA MEDICACION Y TPO

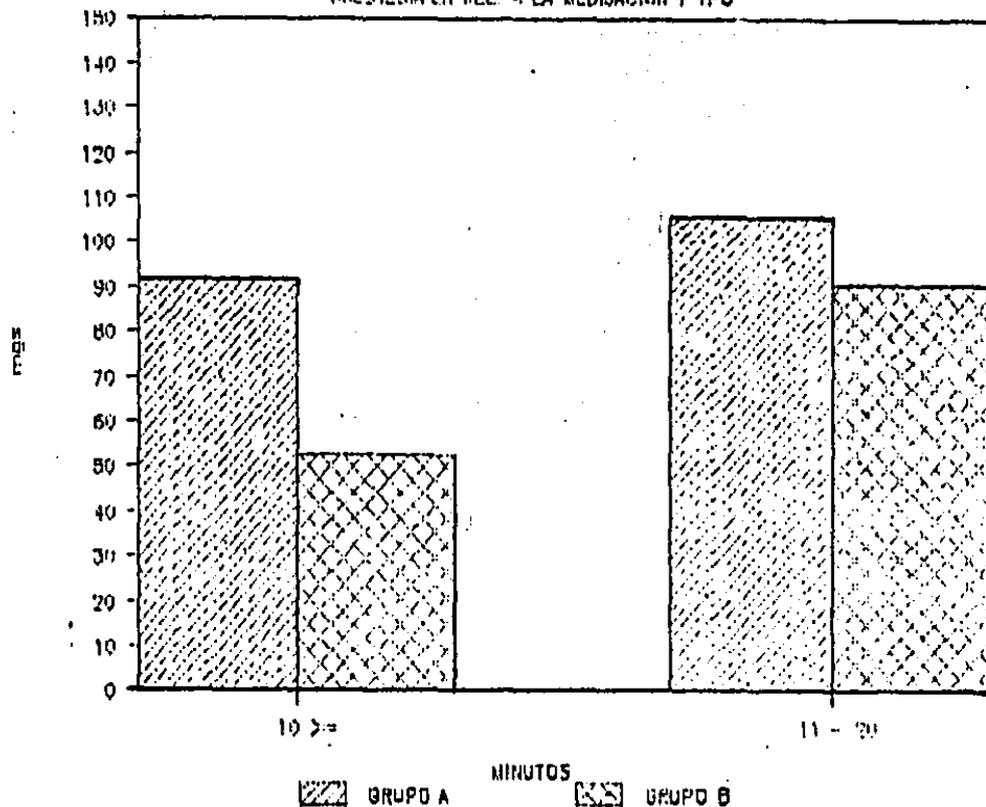


FIGURA 2

CALIDAD DE LOS SUEÑOS EN RELACION A LA MEDICACION ADMINISTRADA

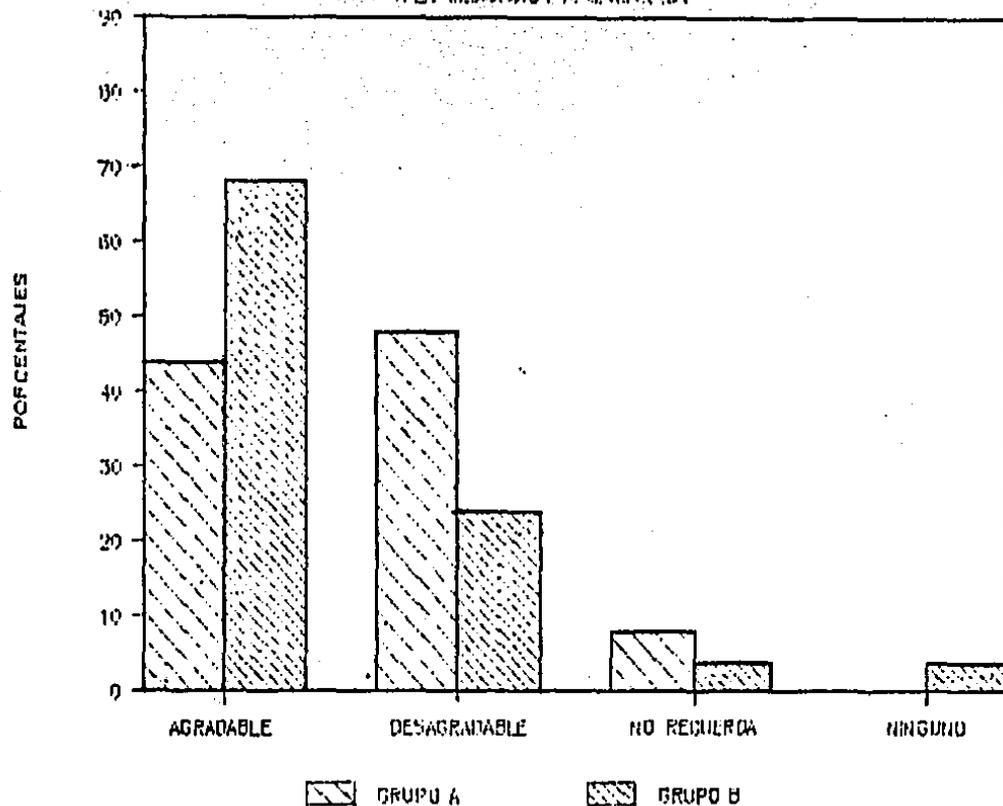


FIGURA 3

PACIENTES QUE PRESENTARON EFECTOS

PSICOTOMIMÉTICOS EN RELACIÓN A LA MEDICACIÓN

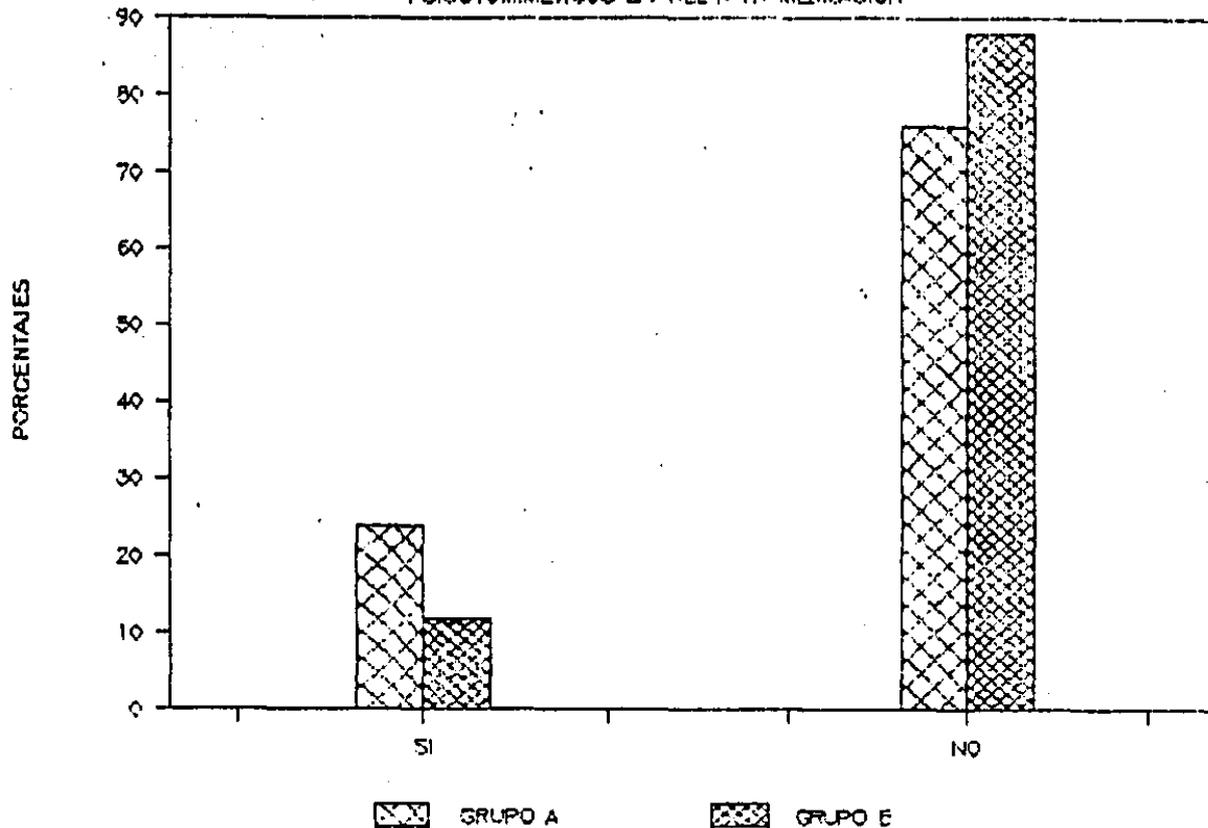


FIGURA 4

T A B L A I

Reacciones psicotomiméticas postoperatorias en relación a la medicación administrada.

	Euf.		Alu.		Ilu.		Ans.		Lla.		Voc.	
	No.	%										
gpo. A	5	20	3	32	6	24	8	32	5	20	11	44
gpo. B	6	24	13	52	3	12	5	20	3	12	5	20

Euf=Euforia; Alu=Alucinación; Ilu=Ilusión; Ans=Ansiedad;
Lla=llanto; Voc=Vocalización.

T A B L A II

Efectos colaterales en relación a la medicación administrada.

	Dip.		V.b.		Nis.		Nau.		Vom.	
	No.	%								
gpo. A	11	44	13	52	14	56	10	40	4	16
gpo. B	9	36	12	48	14	56	1	4	0	0

Dip=diplopia; V.b.=visión borrosa; Nis=nistagmus; Nau=náuseas, Vom=vómito.

T A B L A III-A

Tiempo de recuperación en relación a la dosis promedio de ketamina administrada. Grupo A.

dosis \bar{X} de ketamina	R E C U P E R A C I O N		
	conc.	orien.	tot.
92.0 mg.	13.8 min.	18.9 min.	37.5 min.
106.3 mg	17.3 min.	30.6 min.	78.3 min.

Conc.=Conciencia;orien.=orientación;tot.=recuperación total.

T A B L A III-B

Tiempo de recuperación en relación a la dosis promedio de ketamina administrada.Grupo B.

dosis \bar{X} de ketamina	R E C U P E R A C I O N		
	conc.	orien.	tot.
52.6 mg.	11.9 min.	21.0 min.	65.3 min.
90.9 mg.	19.0 min.	31.8 min.	92.7 min.

Conc.=conciencia;orien.=orientación;tot.=recuperación total.

CONDICIONES PARA LA REALIZACION DEL PROCEDIMIENTO QX

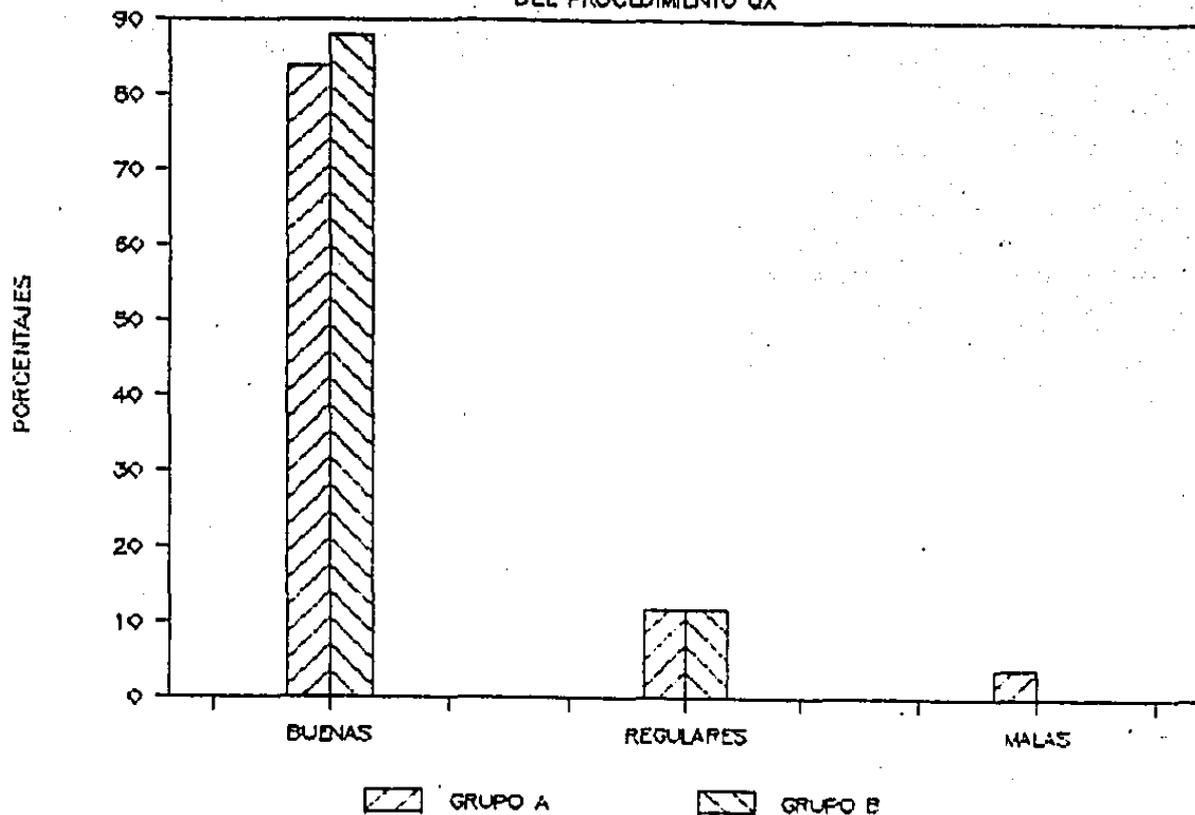


FIGURA 5

ACEPTACION DE KETAMINA PARA ANESTESIAS POSTERIORES

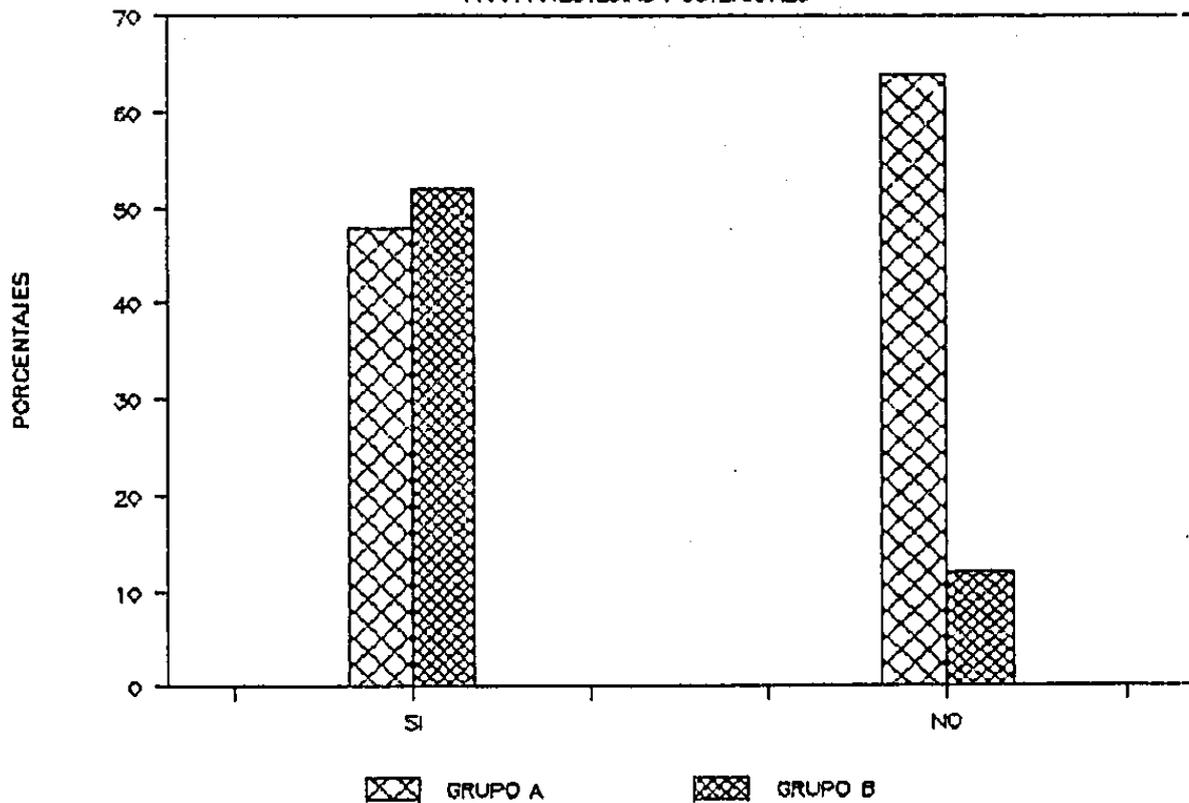


FIGURA 6

EFFECTOS DE LA KETAMINA SOBRE LA T.A. EN RELACION CON EL TIEMPO

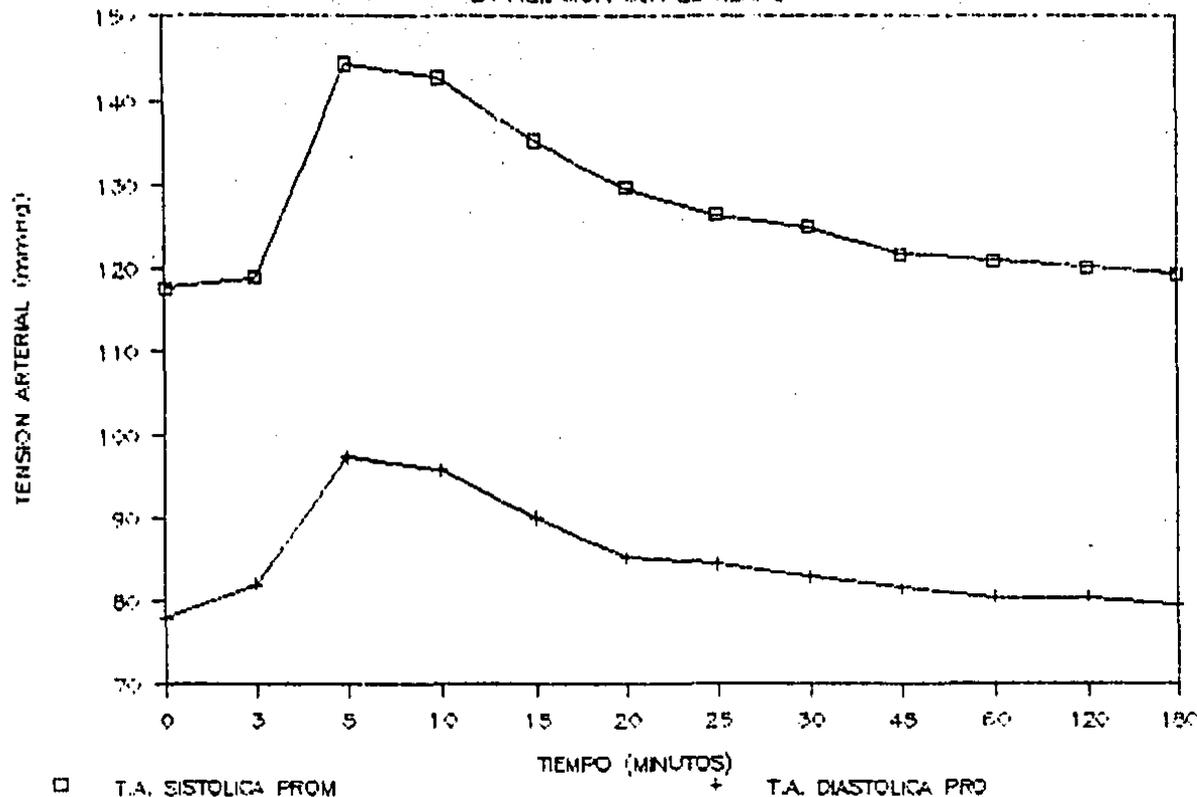


FIGURA 7

EFFECTOS DE KETAMINA-BUTORFANOL SOBRE TA EN RELACION CON EL TIEMPO.

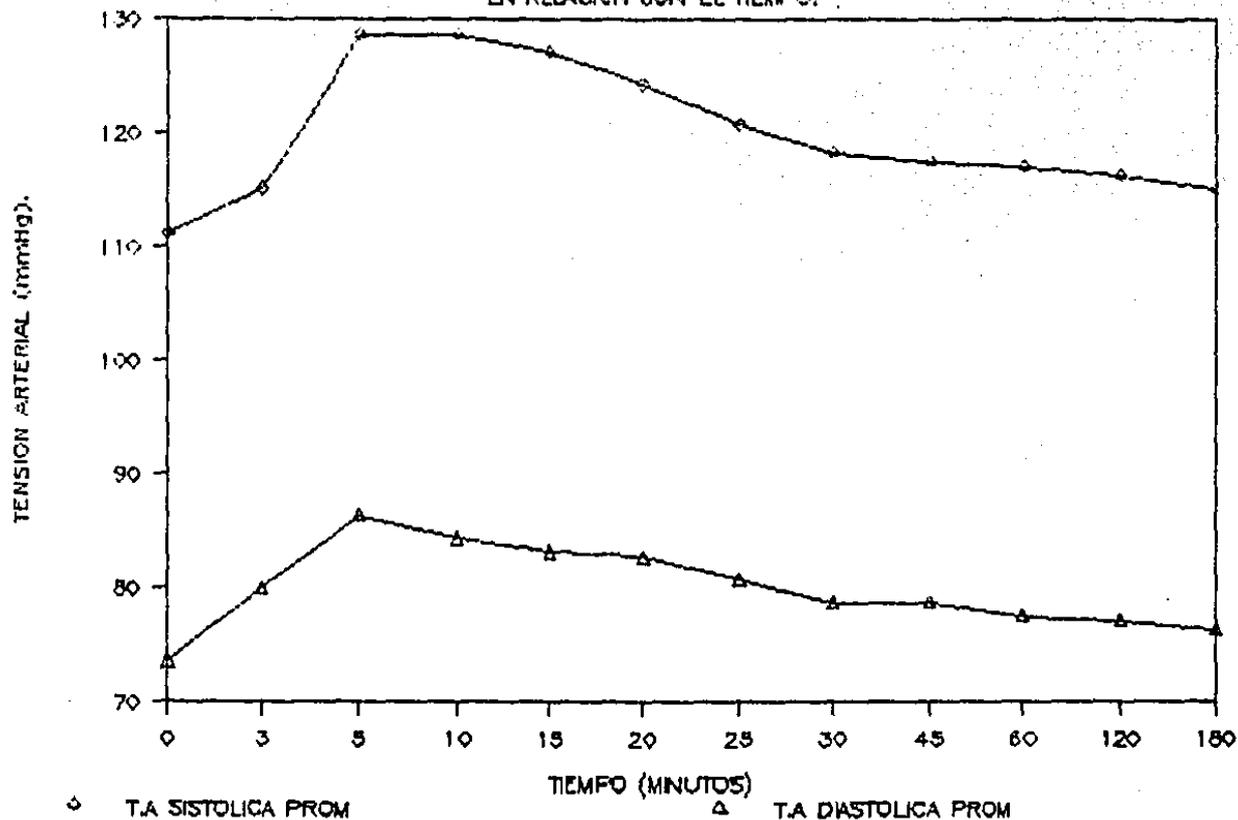


FIGURA 8

EFFECTOS DE KETAMINA SOBRE LA F.C. EN RELACION CON EL TIEMPO.

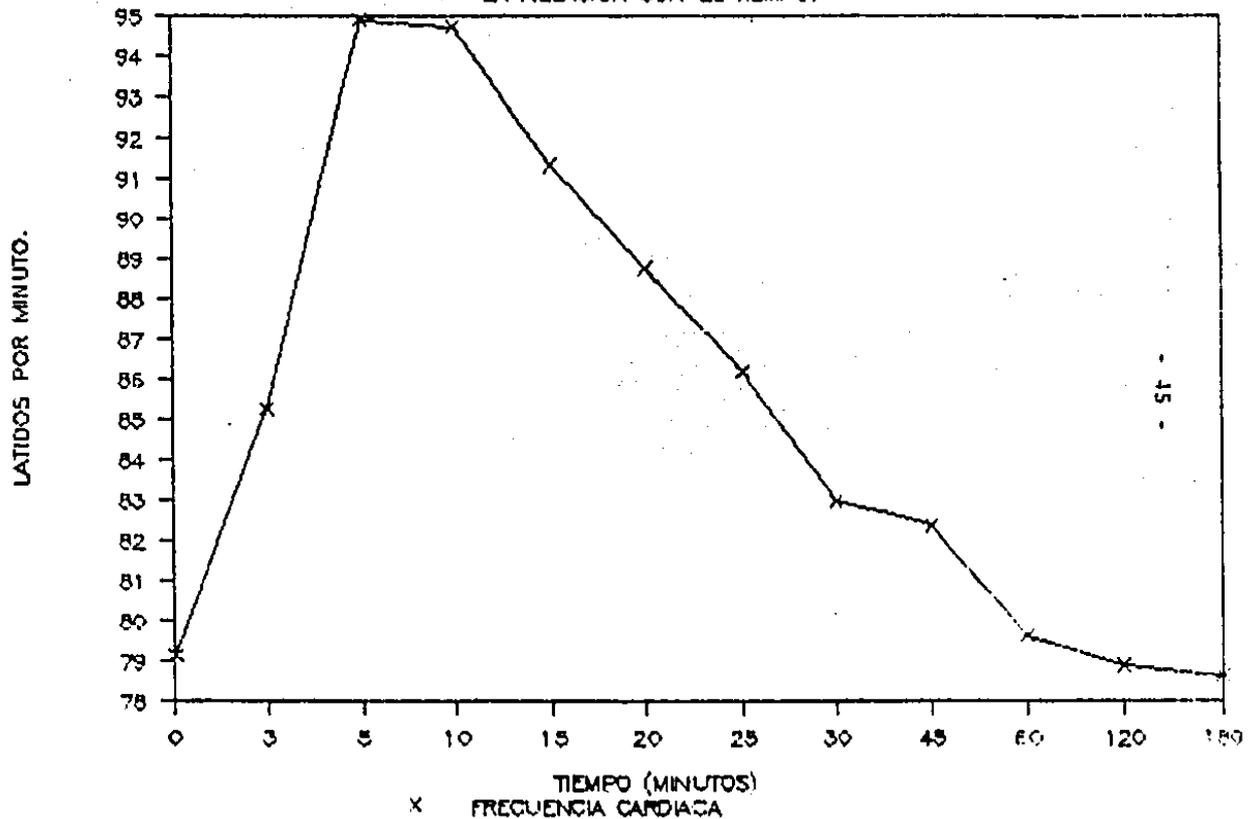
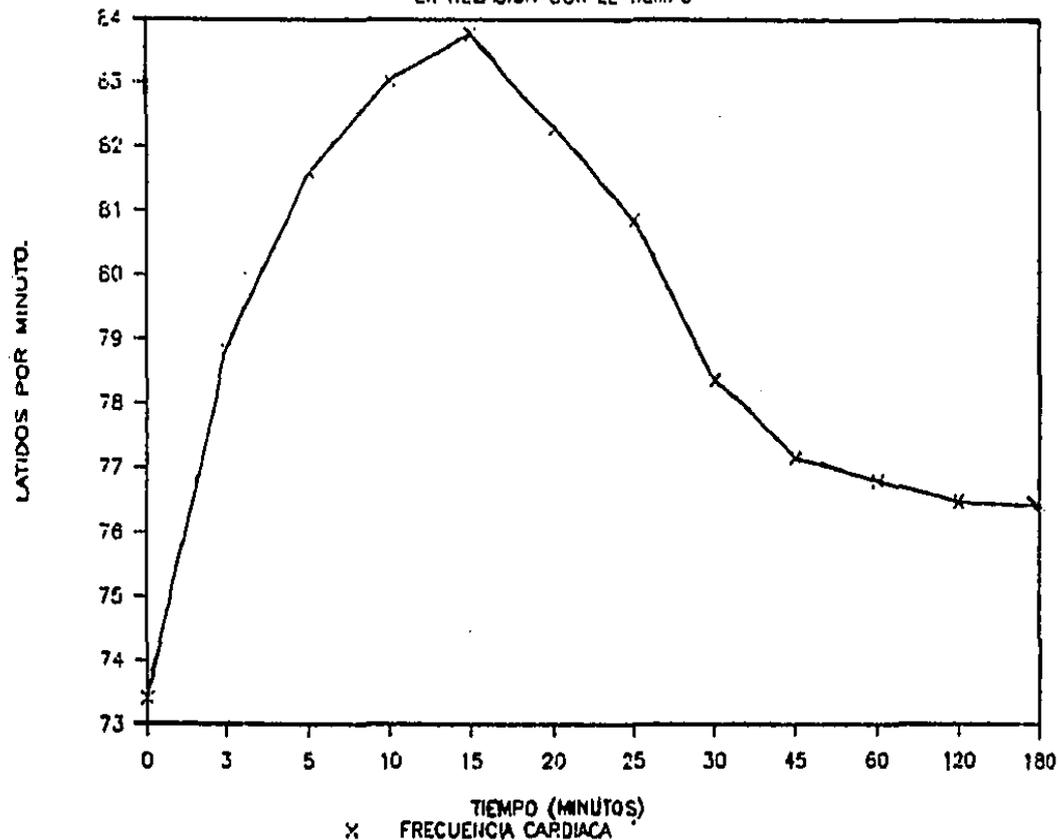


FIGURA 9

EFFECTOS DE KETAMINA - BUTORFANOL SOBRE FC EN RELACION CON EL TIEMPO



(FIGURA 10)

EFFECTOS DE KETAMINA SOBRE LA F.R.

EN RELACION CON EL TIEMPO.

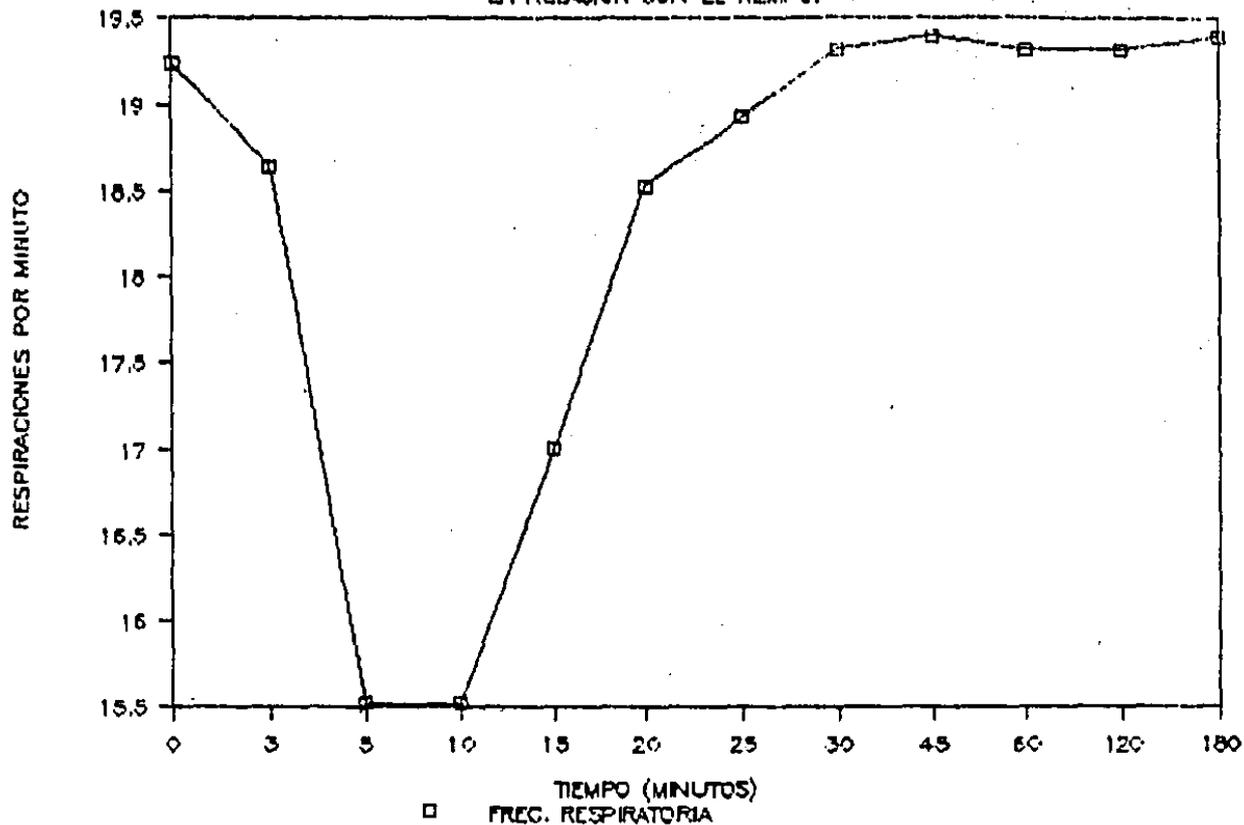


FIGURA 11

EFFECTOS DE KETAMINA-BUTORFANOL SOBRE

LA F.R. EN RELACION CON EL TIEMPO

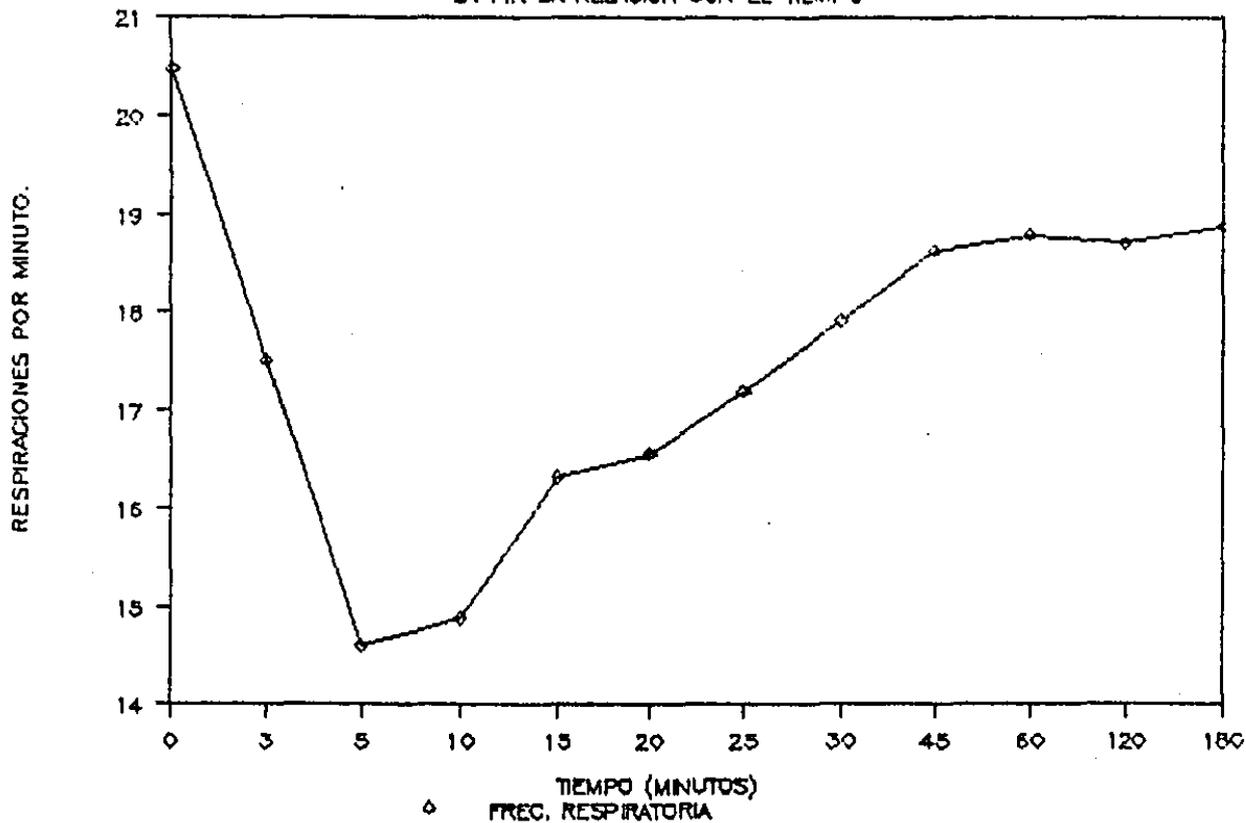


FIGURA 12

- 1.- Kats N.M. Delirium in surgical patients under intensive care
ARCH SURG VOL. 104 No. 310 1972.
- 2.- Eckenho-f Incidence and etiology of postanesthetic excitement
ANESTHESIOLOGY 22; 677 1961.
- 3.- Zuvcc Effects of plolonged sensory and perceptual deprivation
BR. MED BULL. 20; 38 1964.
- 4.- Winklestein Psychiatric observations on surgical patients in
recovery room. N.Y. STATE J. MED. 65; 865 1965.
- 5.- Smessaetr A. Observations in the immediate post-anesthetic --
period. II Mode of recovery BR. J. ANAESTH. 332;181 1960
- 6.- Coppolino C. Incidence of post-anesthetic delirium in a comu-
nity Hospital: A statical survey. MILIT, MED 128; 238 1963.
- 7.- Knox J. Clinical stuedies of induction agents XXXVI: Ketamine
BR. J. ANESTH. 42; 875' 1970.
- 8.- Johnstone R. E. Increased serum bromhidre concentrations after
Halothane anesthesia in man ANESTHESIOLOGY 42;598 1975.
- 9.- Kornfeld D. Open heart surgery and the psyche. J.A.M.A.213 --
1342 1970.
- 10.- Krestow M. The effect of postanesthectic dreaming on patient -
acceptance of ketamine anaesthesia A comparision with tiophen
tane nitrous anaesthesia. CAN. ANESTHE. SOC. J. 21 285 1974.
- 11.- Gardfield J. M Comparision of psychological responses to keta-
mine and tiopenthal-nitrous oxide - halothane anaesthesia.

- 12.- Coppel D.L. "The taming of ketamine" ANAESTHESIA Vol. 28, 293
296 1973.
- 13.- Sinclair M.B. Ketamine combined with neuraleptanalgesia: A preliminary communication. ANAESTHESIA 26; 241 1971.
- 14.- Sadove S. Clinical study of droperidol on the prevention of the side-effects of ketamine anesthesia. ANAESTHESIA AND ANALGESIA CURRENT RESEARCHES vol. 50 no. 4 jul-agost. 526-532 1971.
- 15.- Finck Donald. Opiate receptors mediation of ketamine analgesia ANESTHESIOLOGY vol. 56 pag. 291. 297. 1982.
- 16.- Pckoe. G. The involvement of opiate and monoaminergic neural -- system in the analgesic effects of ketamine. PAIN vol. 12 pag. 57-73 1982.
- 17.- Vargiu L. Possible role of brain serotonin in the central effect of ketamine; NEUROPHARMACOLOGY vol. 171 no. 978 405-408 1978.
- 18.- Smith D. J. Assessment of thiopental agonistic and antagonistic properties of ketamine at opiate receptors in the guinea pig in situ. NEUROPHARMACOLOGY vol. 21. pag. 605-611 1982.
- 19.- Giedt W. R. diurnal responses to ketamine and gamma-hydroxybutyrate and its possible relationship to pineal indoleamines.
- 20.- Zukin Stephen Behavioral and biochemical stereoselectivity of sigma opiate/PCP receptors. BRAIN RESEARCH vol. 294 pp. 174-177 1985.
- 21.- Fratta W. Effects of ketamine to interact with opiate receptors EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 61 pp 389-91 1980
- 22.- Chang- Cuatrecasas J. BIOL. CHEM 1254 p.p. 2610 1979
- 23.- Collier B. Ketamine and the conscious mind. ANAESTHESIA vol. 27

no. 2 april 1972 120-134

- 24.- Lilburn J.K. Ketamine segualaa. Evaluation of the avility -- various premedicants to atenuate its psychic actions. Anaes thesia. vol. 33 pp 307- 301. 1977
- 25.- Garry S. Adverse reactions. to Ketamine anaesthesia (aboli-- tion by a psychological technique). ANAESTHESIA vol. 36 -- 183-187 1981
- 26.♦ Dafney No. Neurophysiological approach as a tool to study e-- ffects of drugs on the central nervous systeme. Dose-effect of Ketamine EXPERIMENTAL NEUROLOGY vol. 59 pp 275-285 1978
- 27.- Figalli E. Ketamine as the sole anaesthetic agent for lapa-- rosco pic sterilization (Effect of the premedication on the-- frequency of adverse clinical reaction. BR. J. ANAESTH vol.- 49 1159-1165 1977.
- 28.- Abbin M.s Ketamine induced postanesthetic delirium attenua-- ted by tetrahydro aminocridine. EXPERIMENTAL NEUROLOGY vol- 44 126-129 1974.
- 29.- Pdlesch I. Erste Erfahrunge mit phenciclide derivat Ketamine-- einem neuen intravenosen und intramusckularen ANAESTHESICS -- vol. 16 pp. 209-303 1967
- 30.- Golverdg A.H. Effectos of Ketamine on contractile performance-- and excitabilith of isolated heart muscle. J. OF PHARMACOL EXP THERP. vol. 175 pp. 388-394 1970
- 31.- Ryder et. al. EUR J. PHARMACOL 49 no. 15 1978.
- 32.- Smith etc. al. LIFE SCIENCE vol. 26 no. 789 1980.
- 33.- Erbugth P. The influence of Chloropromazine, diacepam, and -- dorperidolon emergence from ketamine. ANAESTHESIA AND ANALGESIA CIRRENT RESEARCHES vol. 51 no. 5 sep-oct pp. 693-698 1972.

- 34.- Collins V. ANESTESIOLOGIA Cap. 23. Anestesia por vfa IV con fármacos no barbitúricos pp. 368 2a. edición edit. Interamericana 1980.
- 35.- Orkin K.F. Complicaciones en anestesiología Cap. 25; Respuestas emocionales durante el postoperatorio. pp. 354 edit. Salvat 1986.
- 36.- Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Cap. 22: Analgésicos y antagonistas opiáceos. pp. 473 séptima edición. Edit. panamericana.
- 37.- Cedric Prys. FARMACOCINETICA DE LOS ANESTESICOS Cap. 10 Ketamina pp. 203 Edit. Manual Moderno 1986.
- 38.- Dundes J. W. Anestesia Intravenosa Cap. 11 Anestesia disociativa pp. 235 edit. Salvat. 1980.
- 39.- Pecoe G. M. Neurochemycal. basis of ketamine and morphine -- analgesia. ANESTHESIOLOGY vol. 53-3 sep. 1980 pp. 24.
- 40.- Smith d. j. Ketamine interacts wuith opiate recpetors as an -- agonist. vol. 53 NESTHESIOLOGY No. 3 1980 pp. S5
- 41.- Pallasch T. Butorphanol and nalbuphine: A pharmacologic comparison. ORAL SURG. vol. 59 no. 1 jan. 1985. pp. 15-20.
- 42.- Laffey D. Premedication with butorphanol. A comparison with -- morphine. BR. J. ANESTHESIOLOGY vol. 56 no. 4 april 1984 263-7
- 43.- Sung Y. Balanced anesthesia: a comparison of butorphanol and morphine SOUTH MED J. 1984 febrero. vol. 77 no. 2 pp. 180-192
- 44.- Cook T. Butorphanol tartrate: an intravenous for outpatient -- surgeriy. OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG vol. 91 no. 3 jun. 1983 -- pp. 251.

- 45.- Stanley Th. The cardiovascular effects of high-dose of butorphanol Nitrous Oxide anesthesia before and during operation. CAN ANAESTH.SOC.J. vol. 30 No. 4 jul: 1983 p 371
- 46.- Frauchen J. Reduction of psychotomimetic side effect of ketalor by Rohypnol. ACTA ANAESTH. SCAND. vol. 20 1976 p. 97-103.
- 47.- Modvig K. Psychological changes in children after anesthesia. A comparison between halothane and ketamine. ACTA ANAESTH.SCAN. vol 21 1977 p.541-4
- 48.- Petersen Tom. Influence du diazépam sur les effets cardiovasculaires et psychométriques de la kétamine administrée en infusion continue. -- ANESTH. ANALG vol. 63 1984 pp: 321-25
- 49.- Eppretti J.Robert. Comparison of ketamine and thiopental in healthy volunteers. Effects on central status, mood and personality ANESTH.ANALG.- vol. 63 1984 1087-96.
- 50.- Domino F. . Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam premedicated-- subjects. CLINICAL PHARMACOL. THER . vol. 36 No. 5 1984 p. 645.
- 51.- Adams P. Interaction of phenciclidine with drugs affecting cholinergic-- neurotransmission. NEUROPHARMACOLOGY vol. 19 1979 103-6.
- 52.- Glirck S. Anticholinergic behavioral affect of phenciclidine. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. vol. 59 1979 103-6
- 53.- Bacopoulos N. Serotonin and Dopamine metabolites in brain region and --

- cerebrospinal fluid of a primate species: effects of ketamine and fluphenazine. *JOUR. NEUROCHEM.* vol 32 p. 1215-18 1979
- 54.- Drummond J. Assessment a randomized evaluation of the reversal of ketamine by physostigmine. *CAN. ANAESTH. SOC. JOUR.* vol. 26 No.4 p.288-95
- 55.- Popio K. Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. *CLIN. PHARMACOL. THER.* vol. 23 No. 3 March. 1978 p.281.
- 56.- Alva J. Manejo del dolor post-operatorio con tartrato de butorfanol. *MEMORIAS DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE ANESTESIOLOGIA XXIII, Congreso Mexicano de anestesiología. Ixtapa Sep. 1987 p. 157*
- 57.- Gaytan J. Uso de tartrato de butorfanol como analgesico en salpingoclasia con anestesia local. *GINECOL. OBSTET. MEX.* vol. 51 No. 309 Enero 1983 p. 19-23.
- 58.- Gilbert Malcom. Intramuscular butorphanol and meperidine in postoperative pain. *CLIN PHARMACOL. THER.* vol. 20 No. 3 p 359-64.
- 59.- Aldrete J. Comparison of butorphanol and morphine as analgesics for coronary bypass surgery. *ANESTH. ANALG.* vol 62 1983 p. 78-83.
- 60.- Wintrub S. Acute abstinence syndrome after epidural injection of butorphanol. *ANESTH. ANALG.* VOL 64 1985 P. 452-3.
- 61.- Pachter T. Butorphanol. *DRUG ALCOHOL DEPEND.* 1985 14(3-4) p.325-8.
- 62.- Smith D. Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueductal gray region of the rat brain. *PAIN* vol. 21 1985 p. 153-65.