

11202



KETAMINA PERIDURAL EN CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

REGISTRO DE ORIGEN
FALTA DE ORIGEN
TESIS CON

HOSPITAL GEN. RAJ
DR. MANUEL ROSA GONZALEZ
* POR 17 1991 *

Vo. Ro.
[Handwritten signature]

Ma. Teresa Reza Haro



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.

INDICE

INTRODUCCION

ANTECEDENTE

MARCO TEORICO

JUSTIFICACION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La ketamina (CI 581) es un compuesto de la serie ciclohexilaminas, que tiene la propiedad de producir un estado de disociación sensitiva en que el sujeto pierde el contacto con su medio. 1

Existe una amplia experiencia clínica y de laboratorio donde se ha demostrado que entre los efectos farmacológicos más importantes se encuentran el anticolinérgico, el anestésico y el analgésico. 2-8 A concentraciones plasmáticas de 100 a 150 ng/ml se obtiene este último efecto sin deterioro de la conciencia. 9-10

La solución de hidrocioruro de ketamina contiene dos isómeros diferentes. 11-12 El isómero positivo es dos a tres veces más potente que el enantiómero negativo para producir analgesia, pero el producto comercial es una mezcla racémica 13,14 en la cual se incluye cloruro de benzeto nio como conservador a razón de 1:10 000. Se puede disolver en agua, y a una concentración del 20% tiene un pH de 3.5. 15-16

Al administrarse este fármaco penetra rápidamente en un compartimiento central de tejidos orgánicos bien irrigados, incluyendo el cerebro y -

luego se redistribuye al músculo y a los tejidos pobres en grasa y, finalmente, al tejido graso. Los cambios de la distribución y la redistribución hísticas quizá desempeñen un papel importante en la recuperación de la conciencia, pero indudablemente el metabolismo hepático es fundamental para el aclaramiento de la ketamina, puesto que la proporción del fármaco que se recupera en forma inalterada en la orina es inferior al 5%. 17 La biotransformación de la ketamina es compleja 18 y comprende la metabolización oxidativa en diversos lugares del anillo ciclohexanona para formar metabolitos hidroxilados, así como la N-demetilación para formar norketamina (metabolito 1) que posee una potencia anestésica que equivale aproximadamente a un tercio de la ketamina. 19 Los estudios "in vitro" han identificado hasta el momento 8 metabolitos diferentes de la ketamina, pero en la mayoría de los casos se desconoce hasta que punto contribuyen a los efectos farmacológicos peculiares de la ketamina. 20

Se desconocen los mecanismos exactos responsables de los efectos neurofarmacológicos de la ketamina que producen el estado de "anestesia disociativa", 21 pero se ha descrito que este fármaco puede inhibir las acciones sinápticas de los neurotransmisores excitadores, incluidos la acetilcolina 22 y el L-glutamato 23 y que además bloquea la excitación por el N-metilaspártato de -

ciertas neuronas centrales.

A nivel del sistema nervioso central produce una "disociación" funcional y electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico.

Ortani y colaboradores 25 han descrito una depresión selectiva de los núcleos dentro de la formación reticular modular medial que participan en la -- transmisión de los componentes afectivo emocionales de la percepción del dolor - desde la médula espinal a los centros cerebrales superiores, produciendo por lo tanto abolición del dolor somático.

Psíquicamente se observan cambios en la imagen corporal, talante y a
fecto. 16

Existe un aumento del flujo cerebral y, por consiguiente, un incremen
to de la presión del líquido cefalorraquídeo. 16

Entre los efectos cardiovasculares se refiere un aumento en la presión arterial y frecuencia cardíaca. La respuesta presora se ha atribuido a la libera-- ción de catecolaminas, pero también depende de la disminución de la actividad de los barorreceptores. En sujetos de "alto riesgo" con mal estado físico y en los cardíopatas, puede predominar la depresión y surgir hipotensión. 21,26

En relación a los cambios respiratorios, la ketamina produce una mín
ima depresión. En el período neonatal e incluso hasta los seis meses de edad, hay

que anticipar la aparición de depresión respiratoria, con las dosis corrientes. -
Por tal razón, las dosis se reducen a la mitad, en niños. Las dosis excesivas y la
inyección intravenosa rápida pueden originar depresión respiratoria y apnea. 21,28

En lo que se refiere a los reflejos protectores, éstos no pierden in-
tensidad. Aparece tos y las respuestas nauseosas permiten que las vías aéreas por
sí mismas tengan libre paso de aire. Continúa la deglución de tal forma que el su-
jeto deglute moco, saliva o material regurgitado. 27

El uso de la ketamina está contraindicado en pacientes hipertensos,
con angina inestable o en infarto del miocardio, así como en pacientes con aneu-
rismas intracraneales, torácicos o abdominales e insuficiencia cardíaca derecha o
izquierda. De igual modo en las patologías del SIC o enfermedad psiquiátrica. 29-
31 .

Con la administración de ketamina se han reportado la aparición de náu-
seas y vómitos y alteraciones al despertar, que pueden ser prevenidas con una ade-
cuada premedicación a base de escopolamina y alguna benzodiazepina como el diaze-
pan, loracepan o midazolam; la premedicación con atropina o droperidol aumenta la
incidencia de alteraciones neurológicas. 32-34

La fisostigmina y la naloxona, como antagonistas, carecen de aplica-
ción clínica en éste caso.

Los narcóticos intratecales y epidurales han sido ampliamente usados desde 1979 para aliviar el dolor y proveer analgesia postoperatoria. No obstante, su uso ha sido restringido por el potencial de depresión respiratoria, 35,36 por lo que han sido probadas otras sustancias que teniendo las ventajas de los opioides no presentan sus desventajas. Así la ketamina tiene propiedades analgésicas las cuales son mediadas por varios mecanismos. 14,37

En el departamento de anestesiología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en México, se tiene una amplia experiencia en el uso de técnica anestésica regional epidural para proveer analgesia en el transoperatorio, no así en el postoperatorio.

Markowitz y colaboradores en 1982, reportaron que después del uso de la ketamina extradural se obtuvo alivio del dolor, en pacientes oncológicos con dolor refractario a otros tratamientos. 38

En mandriles se mostró que la ketamina administrada intratecalmente no producía efectos colaterales ni neurotóxicos. 39

Cullen, en 1986 encontró que 2 ngs de ketamina intratecal, en perros, produjo bloqueo motor y sensitivo y que el efecto se puede prolongar con la administración adicional de epinefrina. 40

Ahuja, en 1983, demostró que la administración intratecal de ketamina

podía producir analgesia en modelos animales. 41

Otros autores (Saissy y colaboradores en 1984; Islas en 1985) reportaron los efectos analgésicos de la ketamina extradural, en el dolor postoperatorio, en humanos. 38, 42, 43

En algunos pacientes la duración del alivio del dolor aumentó cuando se usaron inyecciones repetidas o una infusión continua. 38,44

Cuando la ketamina se asocia a opiáceos o cuando se inyectan con rapidez grandes dosis del medicamento, se pueden observar, aunque raramente, depresión respiratoria y apnea, a las cuales es más susceptible el neonato. Sin embargo, en la administración intratecal y peridural de la ketamina, las dosis empleadas son muy bajas, por lo que el paciente conserva el estado de la conciencia y ausencia de efectos adversos. 42,43,45

Los narcóticos, al igual que los anestésicos locales, cuando son inyectados dentro del espacio epidural alcanzan sus sitios de acción por difusión a través de la duramadre, en su estado no ionizado o no disociado.

Los narcóticos en el líquido cefalorraquídeo y una vez alcanzado el cordón espinal, se diseminan dentro de él, a una distancia de 1 mm o más, a los receptores opiáceos. Entre más soluble en lípidos sea un compuesto, mayor será la diseminación dentro del tejido nervioso y más rápida su eliminación del líquido cefalorraquídeo.

La diseminación rostral, que es el movimiento de los compuestos solubles en agua a través del LCR, ha sido descrita mediante la tomografía computarizada, usando metrizamida como marcador radioactivo, demostrando que los narcóticos solubles en agua como la morfina pueden viajar rápidamente hacia arriba a través del LCR. Se ha notado, en general, que la diseminación es dosis dependiente. 46

Firk y Ngai, en 1979, observaron que la ketamina desplazaba a los narcóticos marcados radioactivamente desde los receptores opiáceos, "in vivo", concluyendo que el mecanismo de la analgesia por la ketamina es mediada por los receptores opiáceos. 14

Kanatsi, Shingl y colaboradores mencionaron que la ketamina activa el sistema de inhibición del dolor supraespinal, asociado a los receptores sigma. 47
(Ver anexo 1)

Ryder Way y Trevor propusieron que la ketamina podría producir analgesia por liberación o potenciación de péptidos opioides endógenos. 4

Conseiller y Kitahata efectuaron un estudio de actividad evocada, encontrando que el disparo espontáneo de las células localizadas en las láminas 1 y 5 del asta dorsal fueron verdaderamente deprimidas en ambos estudios. Como estas zonas de los cuernos espinales responden a la sensibilidad cutánea, visceral y térmica, 47,48,49 es posible pensar que la ketamina sea capaz de producir inhibición

de las células de la lámina específica del asta dorsal e interactuar como agonista con los receptores opiáceos produciendo analgesia segmentaria por difusión a través de la duramadre y actuando directamente en la misma forma que los opiáceos lo hacen. 36,49,50

Los receptores Mu y Delta tienen un mayor interés para la anestesiología por lo concerniente a su acción analgésica. Ellos son bastante abundantes en las láminas de Rexed 1,2 y 5 del asta posterior de la sustancia gris de la médula espinal, en el tracto solitario, en la materia gris periacueductal, en la corteza cerebral, tálamo, hipotálamo y en otros sitios fuera del SNC. 50

Actualmente no se ha observado ningún caso de depresión respiratoria, apnea, retención urinaria ni otros efectos colaterales, por lo que la ketamina podría ser una buena elección para analgesia epidural, ya que ha mostrado ser un potente y seguro método de analgesia postoperatoria. 42,43,45

En el trabajo diario se ha observado que uno de los problemas a los cuales se enfrenta el clínico es el tratamiento del dolor en los pacientes postoperados, para lo cual se recurre al empleo de derivados pirrolícos y opioides; con los primeros se obtienen resultados variables y con los segundos el resultado es generalmente satisfactorio con una iniciación y duración de los efectos analgésicos y subjetivos similares a los de la morfina, y con efectos adver--

tos como náuseas, sedación, sudoración, cefaleas, hipotensión y depresión respiratoria.

Ante esta situación, y considerando que la ketamina peridural produce alivio del dolor, amplificación del requerimiento horario, hasta ser requerido, en algunas ocasiones, como dosis única con pocos o ningún efecto colateral se decidió llevar a cabo el presente trabajo de investigación.

OBJETIVO

Determinar la eficacia del empleo de la ketamina peridural en el alivio del dolor postoperatorio.

MATERIAL Y METODO

HIPOTESIS

Si la ketamina se administra por vía peridural y es capaz de inhibir a las células de la lámina específica del asta dorsal de la médula espinal e interactuar como agonista con los receptores opiáceos, entonces producirá analgesia si se administra a dosis de 150 a 250 mcg por kilogramo de peso con un mínimo de efectos colaterales.

DISEÑO

Se realizó una investigación de tipo farmacológico fase IV, longitudinal, experimental y prospectiva.

Se seleccionó a 30 pacientes que fueron sometidos a cirugía de abdomen, periné y miembros inferiores en el Hospital Dr Manuel Gón González, durante el mes de febrero de 1989.

Dentro de los criterios de inclusión se tomaron en cuenta a :

- . PACIENTES DE AMBOS SEXOS, CON CUALQUIER TALLA Y PESO
- . EDAD ENTRE 20 y 60 AÑOS
- . RIESGO ASA II y I
- . PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE ABDOMEN, PERINE Y MIEMBROS INFERIORES QUE FUERON TRATADOS CON BLOQUEO PERIDURAL, Y COLOCACION DE CATER EN ESTE ESPACIO

Fueron excluidos :

- . PACIENTES CON EDAD MENOR DE 15 AÑOS Y MAYOR DE 65 AÑOS
- . RIESGO ASA III Y IV
- . PACIENTES HIPERTENSOS
- . PACIENTES CON ENFERMEDAD PSIQUIATRICA
- . PACIENTES ALCOHOLICOS
- . PACIENTES EMBARAZADAS

AQUELLOS CON CUALQUIER CONTRAINDICACION DE ANESTESIA PERIDURAL

Fueron eliminados:

- PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE ABDOMEN, PERINE Y MIEMBROS INFERIORES CON BLOQUEO PERIDURAL FALLIDO
- PACIENTES QUE REQUIRIERON CAMBIO DE TECNICA ANESTESICA POR OTRAS CAUSAS
- HIPERTENSOS REACTIVOS

Se tuvieron variables dependientes e independientes; dentro de las primeras se incluyó el tipo de cirugía, la altura del bloqueo, la intensidad del dolor: leve, moderado o severo, el tiempo de inicio de la analgesia, la duración de la analgesia por dosis y el número de dosis en 24 horas para mantener la analgesia dentro de las segundas se tomó en cuenta la edad y sexo del paciente.

Al llegar el paciente a la sala de operaciones se registraron los datos generales, incluyendo su presión arterial y frecuencias cardíaca y respiratoria; luego si fué necesario se prometió al paciente con atropina a dosis de 10 mcg/kg y diazepam a dosis de 100 mcg/kg por vía endovenosa, para medir los parámetros basales 30 minutos después.

Se procedió a bloquear al paciente a la altura requerida con clorhidrato de xilocaína, bupivacaína o ambas, con colocación de catéter peridural, con dosis subsiguientes del anestésico y analgesia endovenosa con fentanyl o nalbupina complementaria en caso de ser necesario.

Después de terminada la cirugía y al aparecer el dolor, se monitorizó al paciente, se clasificó la intensidad del dolor en leve si era tolerable y el paciente no solicitó analgésico, moderado si era más intenso y solicitó analgésico severo si se quejaba espontáneamente y solicitó analgésico. Se procedió a aplicar la dosis de ketamina a razón de 125 a 250 mcg por kilogramo, diluida en 5 cc de solución glucosada al 5%, en base al tipo de cirugía e intensidad del dolor. A continuación se registraron los signos vitales, obtención de analgesia, tiempo de inicio de ésta y su duración, además de la aparición de efectos colaterales, inicialmente cada 5 minutos durante los primeros 30' y luego cada hora durante las primeras 8 horas y finalmente cada 8 horas o antes si se refirió reaparición del dolor.

Los registros se anotaron en las hojas de vaciado de datos diseñadas para tal fin. (Ver anexo 2)

La obtención de la analgesia se consideró efectiva cuando:

disminuyó el dolor o desapareció en un lapso de tiempo no mayor de 30 minutos, independientemente de la duración. Se consideró inefectiva cuando persistió el dolor a pesar de un lapso de tiempo de 30 minutos y cuando luego de la aplicación de una segunda dosis con intervalo similar, persistió.

RESULTADOS

Se seleccionaron 30 pacientes de manera aleatoria, de los cuales 7 se operaron con carácter de urgencia y 23 electivos. El riesgo ASA fué I (24 pacientes) y II (6 - pacientes). El tiempo quirúrgico fué mayor de 45' en todos los casos, excepto en uno que fué de 30'. La edad de los pacientes fué de 15 a 62 años, con un promedio de 36 años de los cuales 25 eran de sexo femenino y 5 masculinos. El peso promedio fué de 61 kilos y la presión arterial media promedio fué de 90 mmHg.

En cuanto al tipo de cirugía: 17 fueron de abdomen, 4 de pelvis y 9 de miembros inferiores. Sólo 17 pacientes requirieron premedicación previa al bloqueo peridural del cual varió el espacio y dirección del catéter, dependiendo del tipo de cirugía. El anestésico utilizado fué xilocaína mixta en 20 pacientes y bupivacaína más xilocaína en 10 pacientes. Se agregó analgésico endovenoso en 14 de los pacientes para completar analgesia en el transoperatorio.

Una vez pasado el efecto del anestésico y en recuperación se inició la analgesia postoperatoria con ketamina, refiriendo dolor severo 26 de los pacientes, 2 moderado y dos no refirieron dolor.

Se empleó ketamina peridural a dosis de 250 mcg/kg diluida en 5 cc de solución dextrosa al 5% por cateter peridural si el paciente refería dolor severo y si el dolor era moderado la dosis aplicada fué de 125 mcg/kg diluida igualmente en 5 cc de solución dextrosa al 5%.

No se observaron cambios importantes en los signos vitales, pero 21 pacientes presentaron somnolencia, 4 de los cuales refirieron náuseas; 1 mareos, 1 parestesias y 7 permanecieron sin efectos colaterales.

El número de dosis promedio fué de 3.3.

Se observó alivio total en un paciente, cambio en la intensidad del dolor en 24 pacientes. En 4 se refirió ineficacia, siendo necesario cambio de método analgésico, en dos de los cuales a pesar de esto continuaban quejándose espontáneamente y uno que refirió parestesias se excluyó por tener antecedentes depresivos y comportamiento neurótico.

DISCUSION

En el 80% de los pacientes de este estudio, la ketamina fué capaz de aliviar el dolor postoperatorio.

En el 13% (4 pacientes) fué declarada ineficiente. Dos de éstos referían persistencia del dolor a pesar del cambio en el método analgésico.

Las dosis analgésicas administradas fueron discretamente mayores a -- aquellas usadas por otros autores. (42-43)

El efecto sedativo observado en 21 de nuestros pacientes también fué referido en otros estudios y puede ser explicado por acción sistémica secundaria a la captación vascular desde el espacio epidural. (51)

El volumen de la inyección en este estudio fué menor a la usada -- por otros autores. (44, 52)

El solvente utilizado en varios estudios fué diferente: Islas y col. usaron dextrosa al 5% en agua (43) , Saïssy, Naguib y Ravat usaron solución salina al .9% en agua (44,51 ,52), no obstante la analgesia fué similar independientemente del vehículo utilizado.

La solución de hidrocloreuro de ketamina contiene dos isómeros diferentes. Dos estudios (11-12) mostraron que el isómero positivo era más potente para producir analgesia.

Esta parece estar relacionada con la estereoselección del metabolismo del isómero de la ketamina. La ligadura a los receptores opiáceos podría ser más poderosa en el isómero positivo de la ketamina (13,14) pero el producto comercial es una mezcla racémica 50:50 (11) ; entonces no es posible sospechar que una predominancia de isómero negativo de ketamina fuera la responsable de la carencia de la efectividad después de la administración de la ketamina epidural.

Es poco probable que el alivio del dolor proporcionado por la administración de la ketamina epidural esté asociado a una respuesta placebo, ya que éstos alivian el dolor en cerca de una tercera parte de las veces.(43) Y para fines prácticos , nosotros observamos analgesia en más de 2/3 partes del grupo de pacientes estudiados.

CONCLUSION

Consideramos que la ketamina epidural si produce analgesia postoperatoria sin depresión respiratoria y con un mínimo de efectos colaterales, aunque la duración de la analgesia obtenida en nuestro estudio fué de 5 horas promedio por dosis, lo que sería una limitante en el empleo rutinario de dicho medicamento.

CUADRO 1
RECEPTORES OPIACEOS

Receptor	Agonista prototipo	Peptido endógeno	Antagonista	Especies y tejido	Efectos farmacológicos
μ 1 (mu)	Fentanil morfina	β -endorfina	Naloxona	SNC	Analgésia supraespinal, depresión respiratoria, miosis, depresión cardiovascular, hipotermia.
κ (kappa)	Reticularina enilfentanina	Dinorfina	Naloxona	SNC	Analgésia espinal, miosis, sedación, depresión cardiovascular, sedación, catatonia, rigidez torácica.
δ 1 (sigma 1)	Ciclazocina	?	Naloxona	SNC	Disonía, alucinaciones, delirio
δ 2 (sigma 2)	n alinormetazocina fenciclidina ketamina	?	Naloxona	SNC	Taquicardia, taquipnea, midriasis.
δ delta	?	Leu encefalina, met encefalina β -endorfina	Naloxona	SNC?	Probable efecto μ
ϵ (epsilon)	?	Endorfina	Naloxona	SNC	Probable efecto μ

ANEXO I

Los receptores μ se subdividen en μ 1 que producen analgesia supraespinal ; y μ 2 responsables de la depresión respiratoria.

ANEXO 2

Nombre -----

EDAD ----- SEXO-----

PESO ----- T/A:

FC :

FR:

OX PROGRAMADA ----- OX REALIZADA -----

RIESGO ANESTESICO OX -----

MEDICACION PREANESTESICA -----

TECNICA ANESTESICA : ESPACIO CATETER

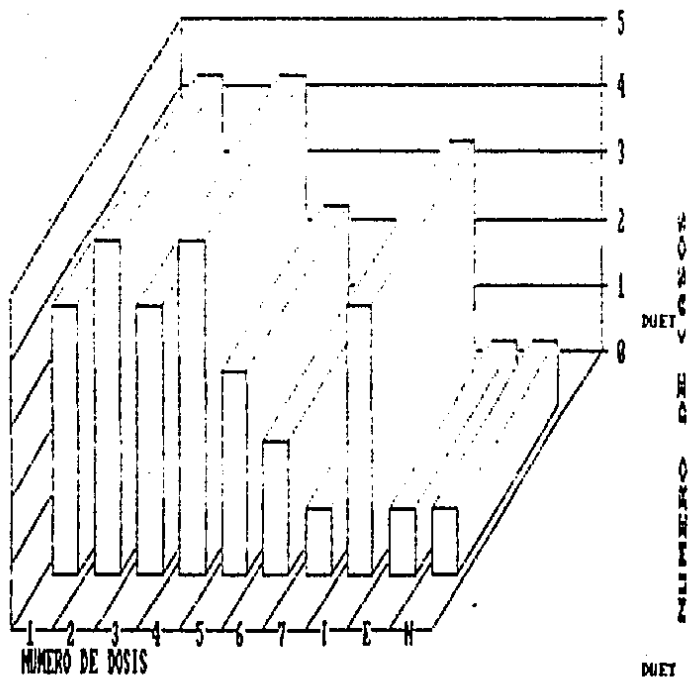
AGENTE: ANALGESIA: DOSIS:

INICIO ANESTESIA : TERMINA ANESTESIA :

INICIO OX: TERMINA OX:

INICIO ANALGESIA: DOLOR: LEVE () MODERADO () SEVERO

DOSIS: T/A : FC: FR: ALIVIO DEL DOLOR: COLATERALES:

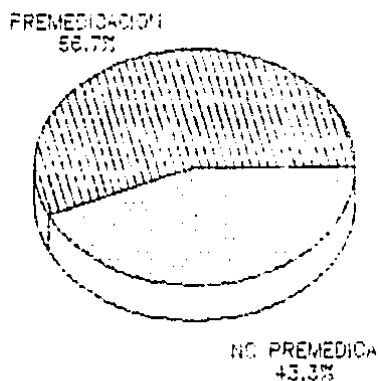


El número de dosis promedio fué de 3.3 .

Arriba se graficó el número de dosis empleada en un número de casos

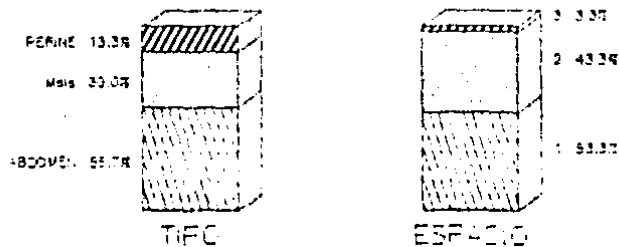
determinado a la derecha.

PREMEDICACION



Sólo 17 pacientes requirieron premedicación previa al bloqueo peridural con atropina a dosis de 10 mcg/kg, diazepam a dosis de 100 mcg/kg o ambos por vía endovenosa.

TIPO CIRUGIA Y ESPACIO PERIDURAL



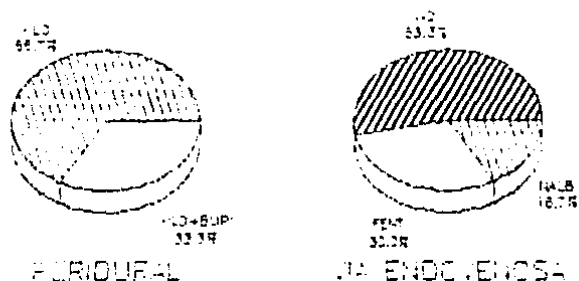
En esta grafica se muestra el porcentaje correspondiente al tipo de cirugía efectuada, - que equivale a : 17 pacientes operados de abdomen, 4 de periné y 9 de miembros inferiores.

A la derecha se muestra el espacio utilizado para efectuar el bloqueo : 1= espacio L1-L2

2- espacio L2-L3

3- espacio L3-L4

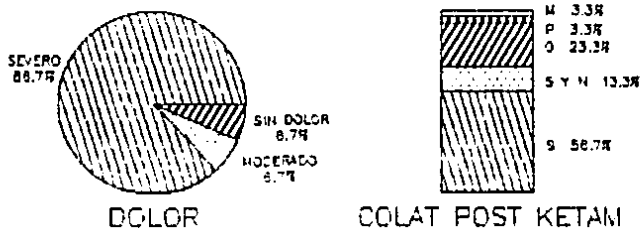
ANESTESICOS PERIDURALES



Los anestésicos peridurales utilizados fueron: xilocaína mixta en 20 pacientes y bupivacaína más xilocaína en 10 pacientes.

Se agregó analgésico endovenoso en 14 pacientes para completar analgesia en el transoperatorio.

INTENSIDAD DOLOR Y EFECTOS COLATERALES



A la izquierda se muestra la intensidad del dolor referida por los pacientes ;

fué severo en 26 de ellos, en 2 moderado y dos no refirieron dolor.

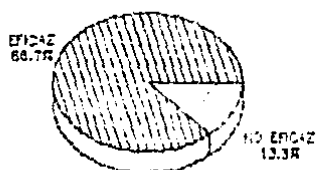
Se procedió a aplicar la ketamina peridural, posterior a la cual se observa-

ron y refirieron los signos y síntomas que se ilustran a la derecha , donde :

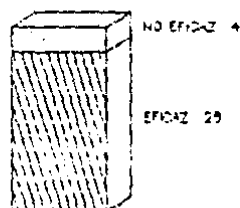
S- Sedación N- Nauseas O= ausencia de efectos colaterales P= parestesias

M- marcos

EFICACIA ANALGESIA PERIDURAL (KETAMINA)

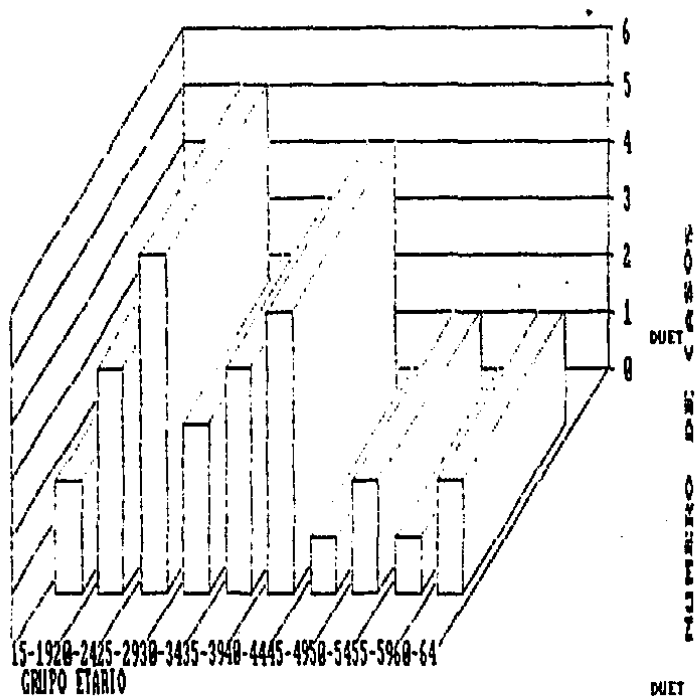


PERCENTAJE



NUMERO DE CASOS

Aquí se muestra la eficacia de la ketamina administrada por vía peridural en el alivio del dolor postoperatorio .



La edad promedio de la población en estudio

fué de 36 años, siendo el grupo más numeroso el comprendido entre los

25 y 29 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen, G., Ensor, C., Russell, D. and Bohana, B.: The pharmacology of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine. *J. Pharmacol & Exper Therap.* 127,241 -- 1959.
2. Sadove IS, Shulman M, Hatano S, et, al: Analgesia effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg* 50: 452-457, 1971.
3. Slogoff S, Allen GW, Hessels JW, et al: clinical experience with subanesthetic ketamine. *Anesth Analg* 53:354-358, 1974.
4. White PF, Way ML, Trevor AJ. Ketamine: Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-30.
5. Vincent JF, Cavey D, Karanka JL, et al: Interaction of phencyclidine with the muscarinic and opiate receptors in the central nervous system. *Brain Res* 152: 176-182, 1978.
6. Maayani S, Weinstein H, Ben-Zvi N, et al : Psychocomimetics as anticholinergic agents I: cyclohexylpiperidine derivatives: anticholinesterase activity and antagonistic activity to acetylcholine. *Biocher Pharmacol* 23:1263-1281, 1974.

7. Adams RH: Interactions of phencyclidine with drugs affecting cholinergic neurotransmission. *Neuropharmacology* 19: 151-53, 1980.
8. Auatin TR. Ketamine hydrochloride: a potent analgesic. *British Medical Journal* 1978; 2: 943.
9. Clement JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effects of ketamine in man. *British Journal of Anaesthesia*, 1981 53:27-30.
10. Grant IS, Nimmo WS, Clemente JA. The pharmacological and analgesic effects of intramuscular and oral ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 1981 .
11. Ryder S, Way ML, Trevor AJ: Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamina in mice. *Eur J Pharmacol* 49: 15-23,1978.
12. White PF, Han J, Way ML, Trevor AJ : Pharmacology of ketamine isomers In surgical patients. *Anesthesiology* 52:231-239, 1980.
13. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, Coalgate B: The interaction of ketamine with the opiate receptor. *Life Sci* 26: 789-795, 1980.
14. Finck AD, Iqbal SI: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 56: 291-297, 1982 .
15. B. Camesen. A new no barbit anesthetic. *Archivo Parke Davis* .
16. Domino E., Chodoff, P and Corssen, G.:*Human Pharmacologic Effects* 6, 279, 1966.
17. Chang T Savory A., Albin M, et al: Metabolic disposition of tritium labelled

ketamine in normal human subjects. *Metabolic Clin Res* 18: 597, 1970.

18. Lau SS, Domino EF: Gas Chromatography-mass spectrometry assay for ketamine and its metabolites. *Biomed Mass Spectrom* 4: 317, 1977 .
19. Adams JD; Baillie TA, Trevor AJ, et al: Studies on the biotransformation of ketamine. Identification of metabolites produced in vitro from rat liver microsomal preparations. *Biomed Mass Spectrom* 8: 527, 1981
20. White PF, Johnston RR, Pudwill CR: Interaction of ketamine and halotane in rats. *Anesthesiology* 42: 179, 1975 .
21. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia. Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI 581. *Anesth Analg* 45:29, 1965.
22. Maleque MA, Warmick JE, Albuquerque Ex: The mechanism and site of action of ketamine on skeletal muscle *J. Pharmacol Exp Ther* 219:638, 1981 .
23. Sin Clair JG, Tien AF: Neuronal responses to ketamine administered microinjectionally or intraperitoneally in the rat. *Gen Pharmacol* 10:51,1979.
24. Anis NA, Berry SC, Burton NR. The dissociative anesthetics ketamine and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl aspartate *Br J Pharmacol* 79:565,1983.
25. Ohtani M Kikuchi H Kitahata UM et al: Effects of ketamine on nociceptive cells *Anesthesiology* 51: 414:1979.

26. Dowdy, EG and Kaya, K: Studies of mechanism of cardiovascular response to CI 581 . *Anesthesiology*, 29,931, 1968.
27. Carson IW, Moore J, Balmer JP, Dundee JW and Mc Nabb TG. Laryngeal competence with ketamine and other drugs. *Anesthesiology* 38,128; 1973.
28. Meyers EF, Charles P.: Prolonged adverse reactions to ketamine in children. *Anesthesiology* 49-39, 1978.
29. Reves JG, Lill WA, Mc Cracken LE, Kravetz RA, Prough DS. : Comparison of morphine and ketamine. *Anesthetic techniques for coronary surgery. A randomized study south Med J* 1978: 71:356 .
30. Stanley TH, Blood pressure and pulse rats responses to ketamine during general anesthesia. *Anesthesiology* 1973; 39 648-49 .
31. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972: 36-69-75.
32. Lilburn JK, Dundee JW, Walr SG, Fee JPH, Johnston HML. Ketamine sequelae; Evaluation of the hability of various premedicants to attenuate its psychic actions. *Anaesthesia* 1978; 33: 307-11.
33. Mattila MAK, Larni HM., Nummi, SE, Pekkola PD. Effect of diazepam on emergence from ketamine anaesthesia . A double -blind study. *Anaesthetist* 1979 28-23.
34. Erbguth PH, Reiman B Klein RL. The influence of clorpromazine, diazepam and droperidol on emergence from ketamine. *Anesth Analg* 1972, 51 693-700.
35. Cousins MJ, Mather LE: Intratecal and peridural administration of opioids. *Anesthesiology* 61:276-310, 1984.
36. Yaksh TL: Spinal opiate analgesia: Characteristics and principle of action. *Pain* 11:293-346, 1981 .
37. Pekoe GH, Smith DJ: Ketamine analgesia: Modlation by biogenic amine and endogenous opiate processes. *Anesthesiology* 51:S 36, 1979.
38. Mankowits 1982. Ketamina epidural. Un reporte preliminar. *S. Afr Med J* 61, 441 .
39. Brock Utne Dowling, Mankowits and Rubin 1985. Ketamina intratecal en ratas. *Br J Anaesth* 57, 837.
40. Cullen. Infusión epidural continua de ketamina para analgesia. Doble estudio a ciegas. *Surgery* 1985:98-718-28.
41. Ahuja, BR 1983. Efectos analgesicos de la ketamina intratecal en ratas. *Br J anaesth* 55:991-95 1983
42. Saissy 1984. Analgesia P.O. por ketamina peridural *Presse Med* 1986 .
43. José A. Islas . Ketamina peridural para el control del dolor PO .

- Anesth analg 1985; 64:1161-62.
44. Saissy JM, Drissi Kamlin, Houreddine A, Mibrouk H: Analgesie post operative par injection peridurale de ketamine. Presse Med 13: 1846-1847,1984
45. Rubin , HANOWITS, Ketamina y dolor P.O. Sr Afr Med J 63,443,1982.
46. Biotransformación de los anestésicos locales. Rudolph H J. Research career development Award 5K3-G1-28, 160-09.
47. N. Tomomori, T. Kanitsu, K Shingu, N. Urabe. Acta anaesth scand 1981, 25,355--369.
48. Conseller, C., Benoist, JM., Hamann, KF., Besson JM., 1972. Effects of ketamine on cell responses to cutaneous stimulations in lamina IV y V in cats. Europ. J. Pharmacol 18, 346.
49. Kitahata, LM., Taub A & Kosaka Y (1973) Lamina specific suppression of dorsal horn unit activity by ketamine hydrochloride. Anesthesiology 39, 4 .
50. Smith DJ, Westfall DP, Adams JD, Ketamine interacts with opiate receptors an agonist. Anesthesiology 1980; 53:55
51. F. Ravat, MD Rdome, MD Baechle, A. Beaulaton. Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. Anesthesiology 66:819, 1987.
52. Naguib M, Gyarbi Y, Faragh H; Epidural ketamine for postoperative analgesia . Can Anaesth Soc. J. 33: 16-21, 1986.