

11259

2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

ISSSTE

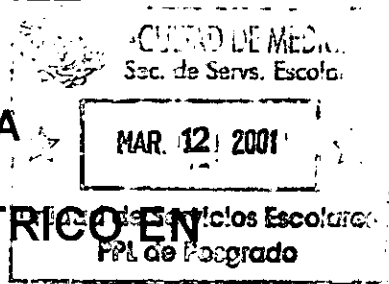
ANALGESIA CON KETAMINA ORAL PARA  
PROCEDIMIENTOS DOLOROSOS EN UNIDAD DE  
TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

TESIS QUE PRESENTA

DR. OSCAR MARTINEZ JIMENEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA

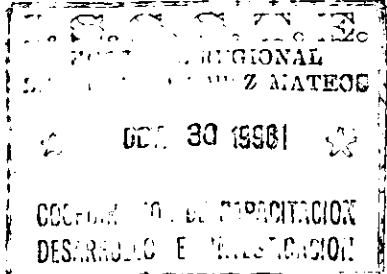
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN  
ESTADO CRITICO



DR OSCAR TREJO SOLORZANO  
COORDINADOR DE CAPEDECI

DR. JORGE F. ROBLES ALARCON  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JORGE F. ROBLES ALARCON  
COORDINADOR DE PEDIATRIA



2001





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

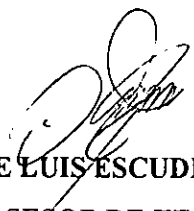
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.



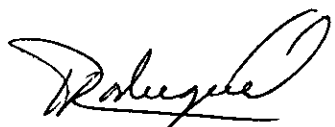
**DR. MARINO MEDINA RAMIREZ**  
**ASESOR DE TESIS**



**DR. JOSE LUIS ESCUDERO CASTRO**  
**ASESOR DE TESIS**

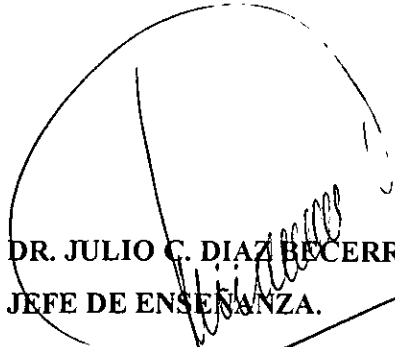


**DR. SERGIO B. BARRAGAN PADILLA**  
**ASESOR DE INVESTIGACION DE PEDIATRIA**



**M. en C. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ**  
**JEFE DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL**

HOSPITAL GENERAL DE  
LICENCIADO EN MEDICINA  
LICENCIADO EN ENFERMERIA  
LICENCIADO EN ODONTOLOGIA  
LICENCIADO EN FISIOTERAPIA  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
LICENCIADO EN NUTRICION  
LICENCIADO EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
LICENCIADO EN PEDIATRIA  
LICENCIADO EN NEFROLOGIA  
LICENCIADO EN RADIOLOGIA  
LICENCIADO EN LABORATORIO CLINICO  
LICENCIADO EN FARMACIA  
LICENCIADO EN QUIMICA  
LICENCIADO EN BIOMEDICINA  
LICENCIADO EN ENFERMERIA  
LICENCIADO EN ODONTOLOGIA  
LICENCIADO EN FISIOTERAPIA  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
LICENCIADO EN NUTRICION  
LICENCIADO EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
LICENCIADO EN PEDIATRIA  
LICENCIADO EN NEFROLOGIA  
LICENCIADO EN RADIOLOGIA  
LICENCIADO EN LABORATORIO CLINICO  
LICENCIADO EN FARMACIA  
LICENCIADO EN QUIMICA  
LICENCIADO EN BIOMEDICINA



**DR. JULIO C. DIAZ BECERRA**  
**JEFE DE ENSEÑANZA.**

## INDICE

RESUMEN-----	3
SUMMARY-----	4
INTRODUCCIÓN-----	5
MATERIAL Y MÉTODOS-----	9
RESULTADOS-----	11
DISCUSIÓN-----	14
CONCLUSIÓN-----	19
GRÁFICAS-----	20
BIBLIOGRAFÍA-----	27

## RESUMEN

La ketamina es un agente ampliamente utilizado en la U.T.I.P. y quirófano que se caracteriza por producir un estado anestésico disociativo, empleado en forma IV,IM y oral. Se realiza un estudio prospectivo con finalidad de evaluar la eficacia analgésica de la ketamina oral para disminuir el dolor relacionado con los procedimientos invasivos llevados a cabo en U.T.I.P. del H.R.L.A.L.M. I.S.S.S.T.E.

La ketamina oral a dosis de 10 mg/kg. se administró en 22 pacientes con edad de un mes a trece años promedio 4.8 años. Los procedimientos realizados fueron: 18 colocaciones de catéter central, 3 Punciones Lumbares, un aspirado de Médula Ósea.

A los pacientes se les monitorizó variables fisiológicas (FC,FR,TA, Saturación), Escala de coma de Glasgow, determinación de CO<sub>2</sub> arterial, escala visual para dolor, así como tiempo de inicio de analgesia. Se empleó medias de tendencia central y correlación de Pearson.

Se reportó analgesia óptima a los 13.1± 2 min.; las variables fisiológicas se incrementaron de un 3-9% con respecto al nivel basal, no se observó sedación manteniendo Glasgow de 14-puntos durante el procedimiento, en dos pacientes 9 % hubo necesidad de administrar otro analgésico por despertarse dolor durante el procedimiento. No se observaron efectos a nivel cardiorrespiratorio y/o neurológicos que contraindiquen su uso.

En conclusión la ketamina oral es efectiva como analgésico para aliviar el dolor en pacientes sometidos a algún procedimiento desencadenante de esta.

Palabras clave: Ketamina oral, analgesia/UTIP.

## SUMMARY

Ketamine is a well know drug used on Pediatric Intensive Care Units (PICU) and surgery rooms. It produces dissociative anaesthesia via oral, intramuscular and intra - venous line.

We studied the oral ketamine efficacy on pain treatment during invasive procedures at PICU at Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE, México DF. A prospective study. We included 22 patients at dosing ranges of 10mg/kg within a month and 13 years old. Procedures included: 18 central venous catheter, 3 lumbar punctions and 1 bone marrow aspiration. We recorded cardiac and respiratory rates, arterial tension and oxymetry as well as Glasgow Coma Scale, determination CO<sub>2</sub> arterial tension, and time to initiate - analgesia, Statical analysis: central tendencies and Pearson correlation were calculated. We had very best analgesia at 13.1 +/- 2 minuts , fisiological variables increased 3-9 % above basal rates. We do not observe sedation or cardiorespiratory complication . The Glasgow coma scale was kept on 14 points. Because of pain we administred another drug on 2 patients (9%) we concluded that ketamine is effective as analgesic drug to alleviate pain during invasive procedures. Key words: Oral ketamine, analgesia, Pediatric Intensive Care Units.

## INTRODUCCIÓN

La ketamina es una arilciclohexilamina relacionada con la fenciclidina la cual produce: sedación, amnesia y marcada analgesia (1,2,3,). Por vía oral actúa rápidamente sobre el Sistema Nervioso Central (SNC); se absorbe de manera eficaz y posteriormente se distribuye a musculo y finalmente a tejido graso; su metabolismo es fundamentalmente por el microsomal hepático; sin embargo, se recupera menos del 5 % en orina.

Contiene 2 isómeros ópticos que difieren en cuanto a su potencia anestésica (2,11,12), no se metabolizan igual, por lo que se les ha denominado estereoselectivos. En su biotransformación abandona el plasma siguiendo un patrón bio-exponencial con una vida media de distribución de 7-17 min., aclaramiento de 18ml/kg/min.. Se fija a proteínas plasmáticas en 45-50 % con mayor afinidad por la alfa-1-glucoproteína ácida que por la albúmina.

Después de la inyección intravenosa se observa una disociación en plazo de 15 seg. y la pérdida del conocimiento ocurre en otros 30 segundos. Se establece con rapidez analgesia intensa y amnesia. La pérdida del conocimiento dura de 10 a 15 min. y la analgesia persiste cerca de 40 min. A nivel de S.N.C.:

- Disminuye los reflejos polisinápticos a nivel de la Médula Espinal

( 1,2,3,13,14,15,18,19,29 )

- Inhibe la acción sináptica de los neurotransmisores excitadores (13,14,15,20 )
- Bloquea los canales iónicos de membrana en la transmisión sináptica mediada por acetilcolina (15,17,19,20 ).
- Produce un estado anestésico disociativo por una alteración electrofisiológica y - - funcional entre el tálamo y el sistema límbico, esto es similar a la neuroleptoanalgesia la cual se obtiene por la administración de un solo fármaco (1,2,3,4,6,7,8,9,)
- Aumenta la presión intracraneana (PIC) debido a vasodilatación cerebral con incremento de la Presión Arterial Sistémica y, como consecuencia, elevación del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) (1,2,3).

A nivel cardiovascular:

- Incrementa la FC,GC y presión Arterial (TA) en un 25 % por estimulación de SNC que - determina vasoconstricción periférica.
- Causa vasodilatación sobre los vasos periféricos, por lo tanto no modifica las resistencias-vasculares.
- Aumenta resistencia vascular pulmonar con elevación de la presión de la arteria pulmonar



- Cuando se bloquea el Sistema Nervioso Autónomo (Simpático) la ketamina deprime la función miocárdica.

En Sistema Respiratorio:

- Causa depresión respiratoria de acuerdo a la dosis y rapidéz de la admisnitración
- Se observa disminución leve de la PaO<sub>2</sub>, el CO<sub>2</sub> se mantiene normal
- Relaja la musculatura lisa bronquial.
- Disminuye la resistencia de la vía aérea y el broncoespasmo en pacientes con hiperreactividad bronquial.
- Potencia los efectos de la adrenalina sobre la vía aérea.
- Conserva el reflejo de faringe y laringe, no así el reflejo tusígeno.

A Nivel Neuromuscular:

- Potencia los efectos de los bloqueadores neuromusculares.

Por otro lado, se ha observado que el uso de ketamina oral en niños que requieren - - procedimientos menores a una dosis de 10mg/kg (6) provee efectos de sedación y analgesia, así como disminución del estado de ansiedad y proporciona tranquilidad sin prolongar el - - tiempo de recuperación. Es útil en procedimientos quirúrgicos menores, en las salas de urgencias para estudios radiológicos ya que al no existir complicaciones cardiorrespiratorias

convierte a la ketamina en un agente valioso.

Por otro lado, el costo hospitalario se reduce de 40 a 80 %, tiene menor separación en cuanto a la relación madre-hijo y disminuye el riesgo de infecciones hospitalarias.

El propósito de nuestro estudio fué evaluar la eficacia de la ketamina oral para aliviar el dolor en procedimientos relacionados con éste.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" (H.R.L.A.L.M.) del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (I.S.S.S.T.E.), en el periodo comprendido del 1o. de agosto de 1997 al 1o. de agosto de 1998, con el propósito de evaluar la eficacia analgésica de la ketamina oral para procedimientos invasivos (colocación de catéter central, Punción Lumbar (PL) Aspirado de Médula Ósea) en pacientes pediátricos, así como conocer los efectos colaterales de la ketamina administrada Vía oral (VO) a 10 mg/kg.

Era requisito para el ingreso al estudio que el paciente no estuviera bajo tratamiento de sedación y relajación.

Se estudiaron 22 niños con edad de un mes a trece años, los cuales se encontraban en la UTIP y se les iba a realizar un procedimiento a los que se les administró ketamina oral a dosis de 10mg/kg. 30 minutos antes del mismo. A todos los niños se les monitorizó con oximetría de pulso (Datex/Instrumentarium Oscar II), trazo electrocardiográfico, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria continua (monitor HONEYWELL RM300/89), tensión arterial (Dinamap Critikon), determinación de CO<sub>2</sub> arterial, Escala de Coma de Glasgow y Escala Visual para Dolor.

Los signos vitales (FC, FR, TA, Saturación) se registraron antes de la toma del medicamento a los 10, 20 y 50 minutos posteriores a la misma; la medición del CO<sub>2</sub> y Glasgow se valoró antes y después del procedimiento. El tiempo de inicio de la analgesia, analgesia óptima y analgesia máxima fue evaluada con respuesta a estímulos nociceptivos; la valoración del dolor se realizó con las siguientes escalas: Oucher, 9 Caras, Análoga Lineal, Cheops y variables fisiológicas como FC, FR, TA, Piloerección, Diaforesis.

Así también se vigilaron efectos colaterales secundarios a la administración de ketamina oral (Depresión cardiorrespiratoria, Nistagmus, Sialorrea, Opistotonos, Chupeteo, Piel Caliente, Alucinaciones) y se siguieron por 48 horas posteriores a la administración.

Para análisis de los datos se utilizó medidas de tendencia central y coeficiente de correlación de Pearson.

## RESULTADOS

En el H.R.L.A.L.M. del ISSSTE en el periodo comprendido del 1o. de Agosto de 1997 al 1o. de Agosto de 1998, se ingresaron al estudio un total de 22 pacientes, los cuales se encontraban en la UTIP, con edad de un mes a trece años, promedio 4.8 años; una distribución por sexo: 13 del sexo femenino (59%) y 9 masculinos (41%), a los cuales se les administró ketamina oral a 10 mg/kg para proporcionar analgesia.

En 18 pacientes el procedimiento fue colocación de catéter subclavio; en 3 pacientes se realizó Punción Lumbar; un paciente aspirado de Médula Ósea, el tiempo de duración del procedimiento fue el siguiente: 10min. de colocación de catéter central; y 3 min. para Punción Lumbar y Aspirado de Médula Ósea.

El inicio de la analgesia se encontró a los 8.4+/- 1.5 min. Analgesia óptima 13.1+/-2.0 y duración de analgesia 20.2+/-2.8 minutos Fig.1. La valoración de dolor se evaluó con variables fisiológicas (FC,FR,TA, Piloerección), ya que éstas son útiles para examinar las experiencias dolorosas relacionadas con los procedimientos médicos, indicando comportamiento autónomo. En la escala observacional de dolor en 20 pacientes (91 %) no hubo conducta de dolor, en dos pacientes ( 9 %) presentaron cambios faciales y de conducta.

La valoración de la Escala de Coma de Glasgow se mantuvo antes y después del procedimiento de 14 puntos, no observando deterioro de conciencia ni efecto de sedación que ameritara manejo de la vía aérea, como protección; cabe hacer mención que en dos pacientes --

(9 %) hubo necesidad de aplicar analgesia local y parenteral (opioides), por no tener un nivel adecuado de analgesia con ketamina oral.

No se encontraron complicaciones en el estudio: ningún paciente amerito intubación; ventilación con mascara o intervención farmacológica inherente a la ketamina o por efectos observados durante el procedimiento.

En cuanto a los signos vitales medidos a los pacientes se encontraron los siguientes resultados: La Frecuencia cardiaca se encontró antes de la admisión de la ketamina y del procedimiento con  $108 \pm 23$ , presentando taquicardia moderada con incremento de FC de 10 latidos por minuto, con  $r^2$  global de 0.93 Fig. 2 .

La frecuencia respiratoria aumentó en tres respiraciones por minuto siendo la determinación basal de  $29.5 \pm 9.8$ , a los 10 min.  $32 \pm 9.9$ ; 20 min.  $32 \pm 10.3$  y a los 50 min  $29.9 \pm 10$ ,  $r^2$  0.95 debido a disminución de la ansiedad y analgesia en el paciente. Fig 3.

Tensión arterial practicamente no presentó cambios durante el procedimiento con respecto a la basal,  $95.3 \pm 11.1$ ; 10 minutos  $96 \pm 12.7$ ; 20 minutos  $95.7 \pm 12$ ; 50 min.  $95 \pm 10$ ,  $r^2$  0.87; TAD  $52.2 \pm 8.4$ ; 10 min.  $52.9 \pm 8.3$ ; 20 min.  $53.6 \pm 9$ ; 50 min.  $51.9 \pm 8.4$ ;  $r^2$  0.85 Fig. 4.

Saturación: no se observó diferencia en la saturación de O<sub>2</sub>, al inicio 97.5±2.2 ; 10 min.-

97.5± 1.8; 20 min. 97.6± 1.8; 50 min. 98± 1.5;r<sup>2</sup> 0.80 Fig. 5.

CO<sub>2</sub> antes de procedimiento 30.7± 2.5 y a los 50 min. 30± 2.6 sin presentar retención de CO<sub>2</sub> que ameritara manejo ventilatorio. Fig.6.

La Escala de Coma de Glasgow fue de 13.9± 0.7 y de 13.9± 0.8 r<sup>2</sup> 0.88

En cuanto a los efectos adversos: a nivel neurológico en ningún de nuestros pacientes se observó sedación, confusión, desorientación, agitación , nistagmus posteriores a la administración del medicamento; los pacientes se vigilaron por 48 horas, por la posibilidad de presentar alucinaciones, trastornos del sueño u otro síntoma secundario a la ketamina.

A nivel cardiorrespiratorio no se observó alteración en la FC, FR,TA o desaturación - que ameritara manejo de la vía aérea de urgencia; también se describió sialorrea, chupeteo y piel caliente, los cuales no se encontraron en nuestros pacientes o algún otro síntoma que - contraindique su uso.

## DISCUSIÓN

La Ketamina es un agente anestésico relacionado con la fenciclidina, la cual produce un estado anestésico disociativo descrito como disociación electrofisiológica y funcional entre el sistema límbico y el tálamo (1,2,3,4,5,6,7,8,9).

Nosotros realizamos este estudio preliminar prospectivo para evaluar la eficacia de la ketamina vía oral sin compararla con otro medicamento en procedimientos relacionados con dolor; ya que una de las preocupaciones del médico encargado del manejo de los pacientes en estado crítico es sobre la valoración y tratamiento del dolor ya que es común no darle la importancia que merece. A pesar de que existen escalas de valoración para dolor (Oucher, Cheops, Visual análoga) ya sea postquirúrgico o agudo; sin embargo aún siguen siendo las variables fisiológicas el estandar a seguir para examinar las experiencias dolorosas que se relacionan con procedimientos médicos a corto plazo.

En los procedimientos cortos es posible detectar cambios fisiológicos que indican despertar autónomico. También existen medidas conductuales con las que por medio de la observación es posible conocer de manera subjetiva el sufrimiento hacia el dolor, entre las que se encuentran expresión facial (gesticulaciones), postura (defensa), vocalización y verbalización (llanto), por lo tanto consideramos imprescindible valorar la capacidad analgésica de la ketamina oral ya que ésta tiene una biodisponibilidad alta, dependiendo de la vía de administración; así como absorción variable a nivel gastrointestinal requiriendo dosis altas por



presentar metabolismo de primer paso; la dosis usada en este estudio fue de 10 mg/kg; -- basados en la biodisponibilidad depende de la absorción intestinal y metabolismo hepático.

Con la medicación oral nosotros no encontramos ninguna dificultad con su administración, sin embargo está referido en la literatura la combinación con algún edulzante para - eliminar el sabor desagradable de la misma (5,6,7,13).

Además, la administración oral tiene varias ventajas sobre la administración intravenosa o intramuscular en pacientes sin acceso vascular. Estas últimas condicionan mayor incomodidad que el mismo procedimiento. Además, la administración de ketamina en forma - - parenteral provoca salivación excesiva, laringoespasma, hipertensión moderada, taquicardia vomitó, nistagmus, hipertonicidad músculoesquelética, mioclonias.

La vía rectal tiene marcada absorción, sin embargo en ocasiones es rechazado por el paciente (niños mayores); la vía intranasal presenta absorción variable y su administración puede ser irritante.

La absorción transmucosa es potente para opioides sintéticos produciendo sedación, y - con esto mayores efectos adversos.

La vía oral presenta un periodo de ansiedad en pacientes mayores produciendo anestesia, amnesia, sedación, así como potente analgesia; usualmente sin depresión cardiorrespiratoria ni hemodinámica significativa; por lo tanto, la ketamina es un agente útil para aliviar la ansiedad y proveer analgesia en procedimientos dolorosos.

La ventaja del uso de ketamina oral sobre otros agentes convencionales tales como meperidina y benzodiazepinas son que se observan efectos mínimos sobre el sistema cardiorrespiratorio, los cuales son efectos relacionados con el sistema nervioso simpático, con liberación de catecolaminas endógenas. A pesar de estos efectos benéficos en el sistema cardiorrespiratorio, la ketamina posee propiedades analgésicas y amnésicas sin necesidad de usar más agentes tales como benzodiazepinas que producen sólo amnesia.

La función respiratoria también se mantiene durante la administración de la ketamina.

La capacidad residual funcional, ventilación minuto, Volumen Tidal se mantienen sin cambio durante la analgesia. La función pulmonar conservada proporciona una ventaja a la ketamina cuando se compara con otros agentes tales como el Midazolam y Fentanyl (8.13.20) los cuales se han asociado a paro respiratorio. En nuestro estudio se observó solo un incremento en la FR, por estimulación simpática; ningún paciente presentó desaturación, hipoxemia, depresión respiratoria, laringoespasma, incremento de secreciones o algún otro fenómeno de emergencia.

A nivel neurológico la ketamina incrementa la presión intracraneal como consecuencia de vasodilatación cerebral relacionado con activación de receptores colinérgicos centrales.

Esta vasodilatación parece ser mediada a través de receptores y no precisamente a un incremento de metabolismo cerebral. (4,6,11,14,15,16,21,22,23).

El Glasgow no se modificó en nuestros pacientes a pesar de que uno de sus efectos es producir sedación sin que se comprometiera el nivel de conciencia, por otro lado los efectos neurológicos reportados no se evidenciaron en nuestros niños (alucinaciones, sueño) los cuales ocurren más frecuentemente en pacientes adolescentes y adultos, así como también relacionados con la dosis.

Gustein reportó un estudio prospectivo doble ciego con 45 niños de uno a siete años en donde recibieron dosis de ketamina a 3 y 6 mg/kg, como premedicamento anestésico, en 73 % de los pacientes con 3 mg/kg y 100 % de los niños con 6mg/kg obteniendo un nivel de sedación sin presentar fenómenos de urgencia (Inestabilidad hemodinámica, desaturación de O<sub>2</sub>).

Stewart reportó un estudio comparando ketamina más morfina encontrando como resultado sedación prolongada aun después de la cirugía cardíaca.

Tobías en un estudio con 35 niños de 14 meses a 17 años que recibieron ketamina previa a la Punción Lumbar y Aspirado de Médula Ósea encontró niveles adecuados de sedación y analgesia por 45 minutos.

Así también la administración de ketamina oral es muy útil en procedimientos menores, - en las que en ocasiones no es necesario un acceso venoso, útil en los servicios de urgencias - para resolución de problemas desencadenantes de dolor, incluso para estudios de radiología e imagen, proporcionando adecuada analgesia, disminuyendo la ansiedad así como también evitar la separación madre-hijo ( 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22, 23) .

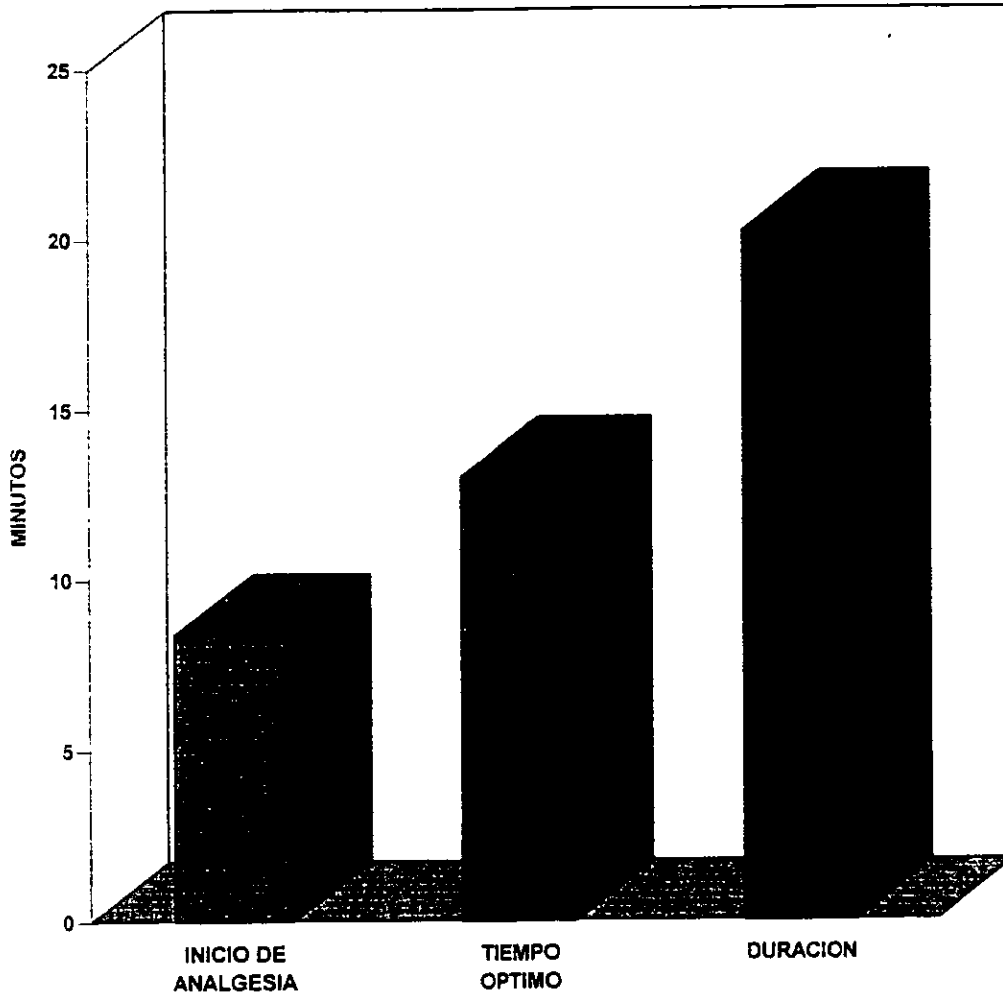
## CONCLUSIÓN

La administración de ketamina oral es efectiva como analgésico para aliviar el dolor en pacientes sometidos a procedimientos invasivos sin presentar efectos adversos en su administración que contraindique su uso.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

fig 1

**TIEMPO OPTIMO Y DURACION DE ANALGESIA CON  
KETAMINA VIA ORAL**

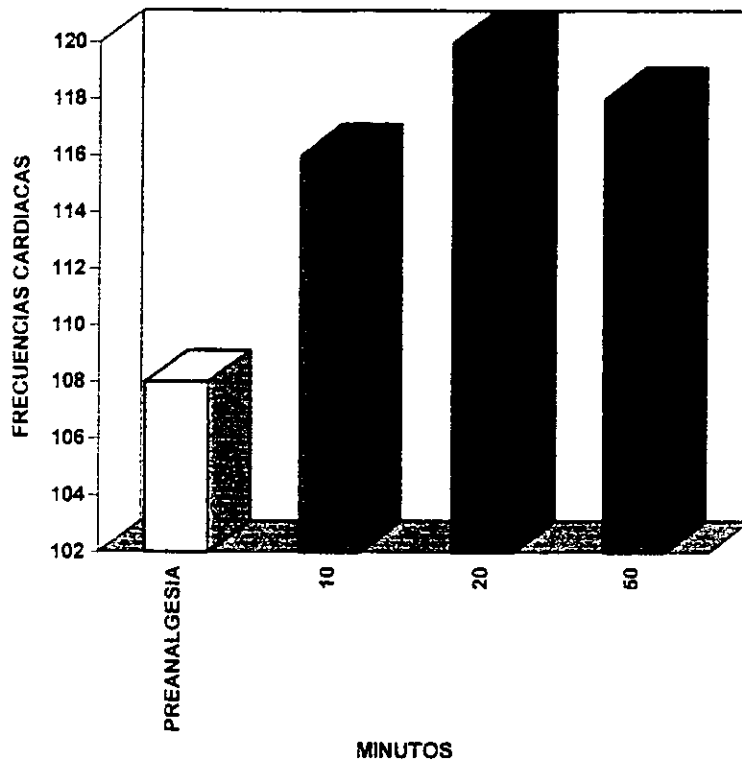


Fuente: Archivo UIIP A.R.L.A.L.M.

Fig 2

---

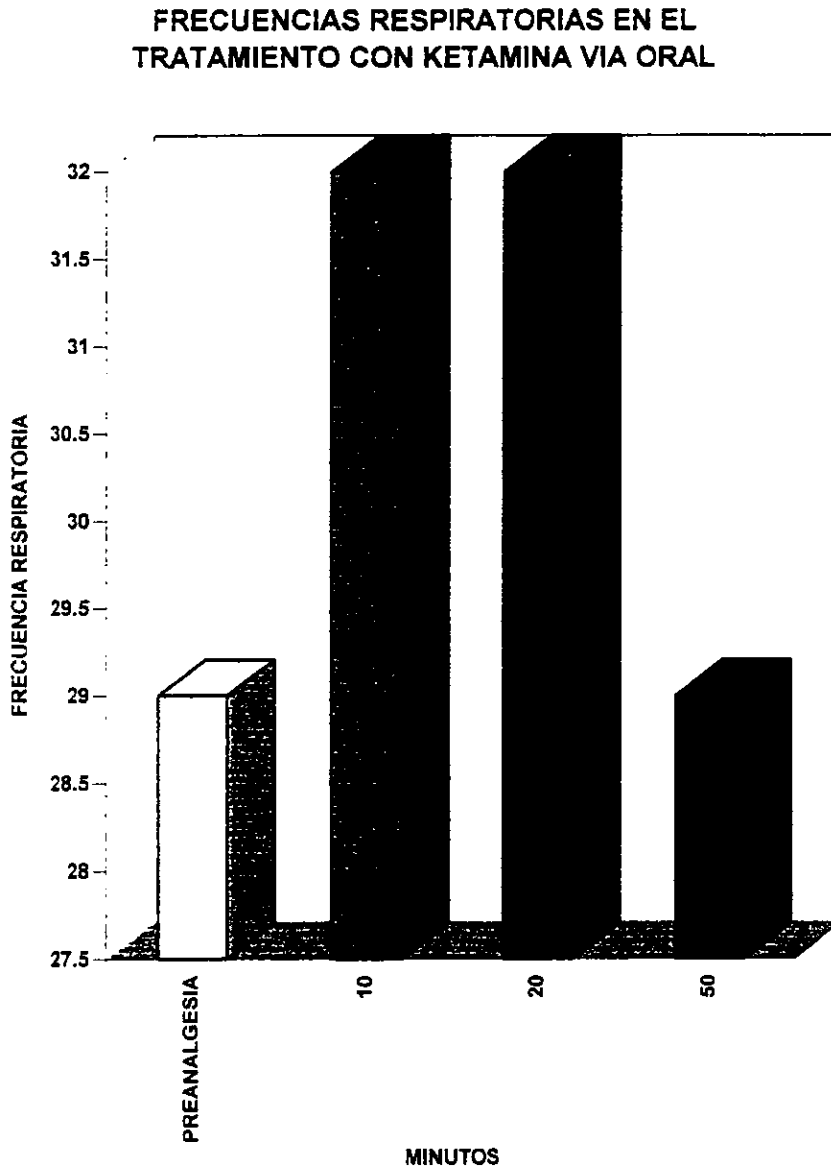
**FRECUENCIAS CARDIACAS EN EL TRATAMIENTO  
CON KETAMINA VIA ORAL**



---

Fuente: Archivo UTIP H.R. L.A.L.M.

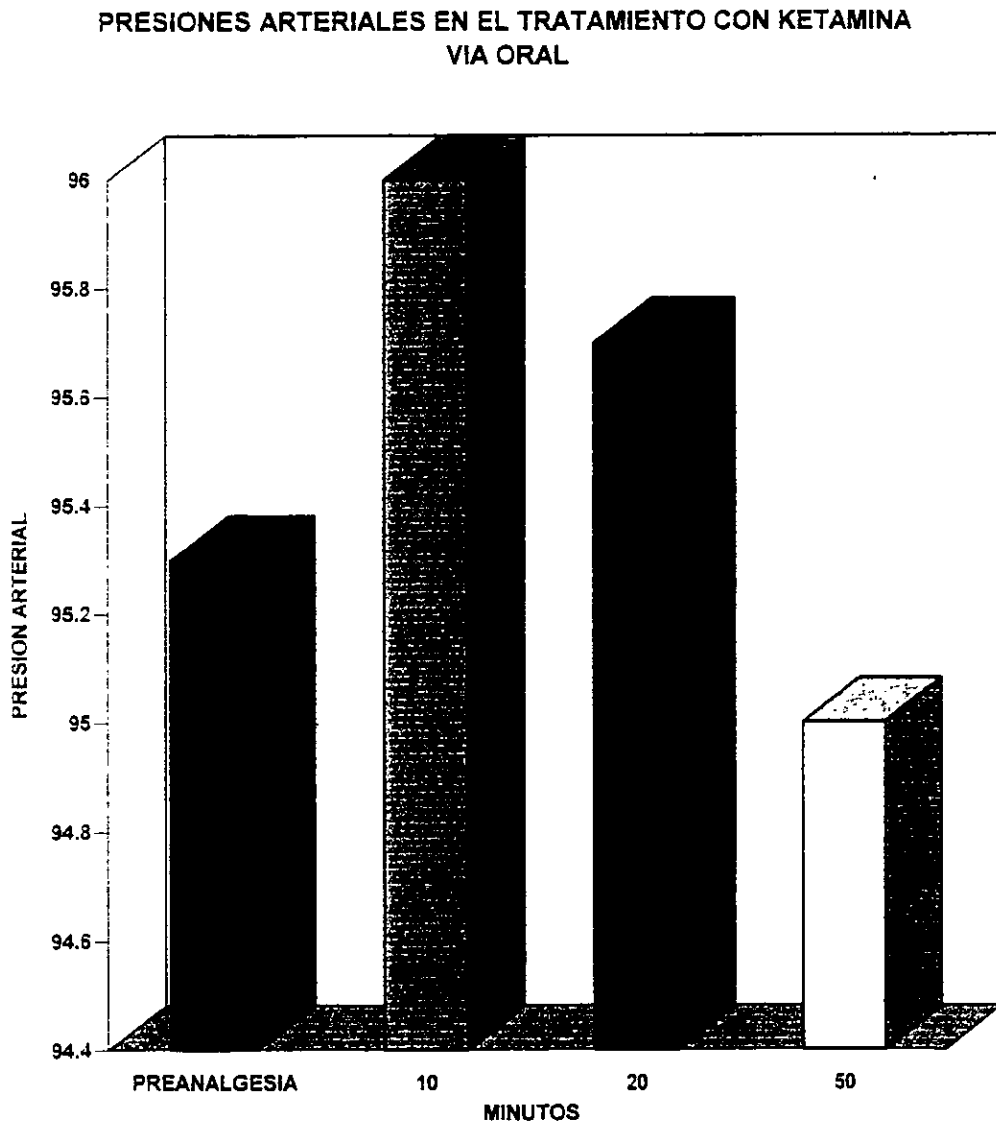
Fig. 3



Fuente: Archivo UTIP H.R.L.A.L.M.

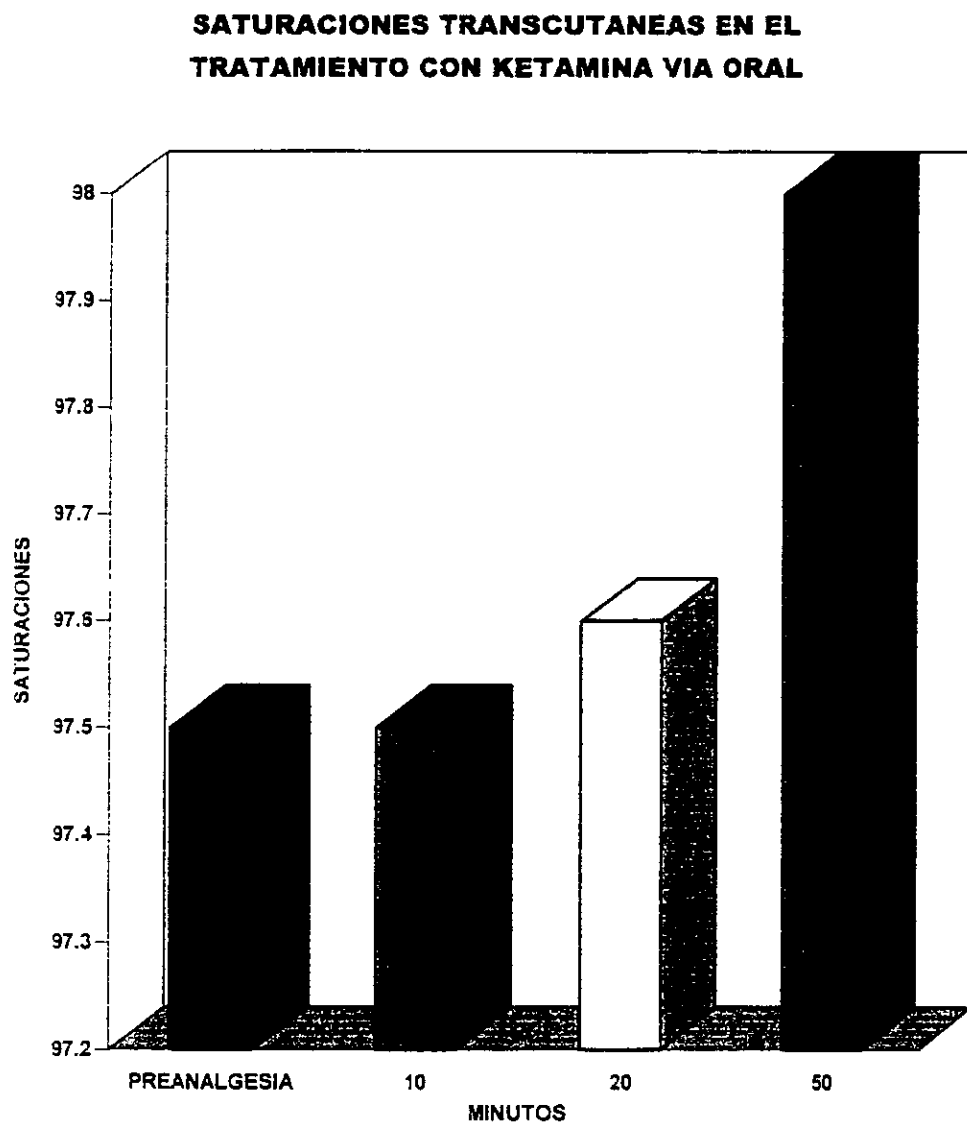


Fig 4



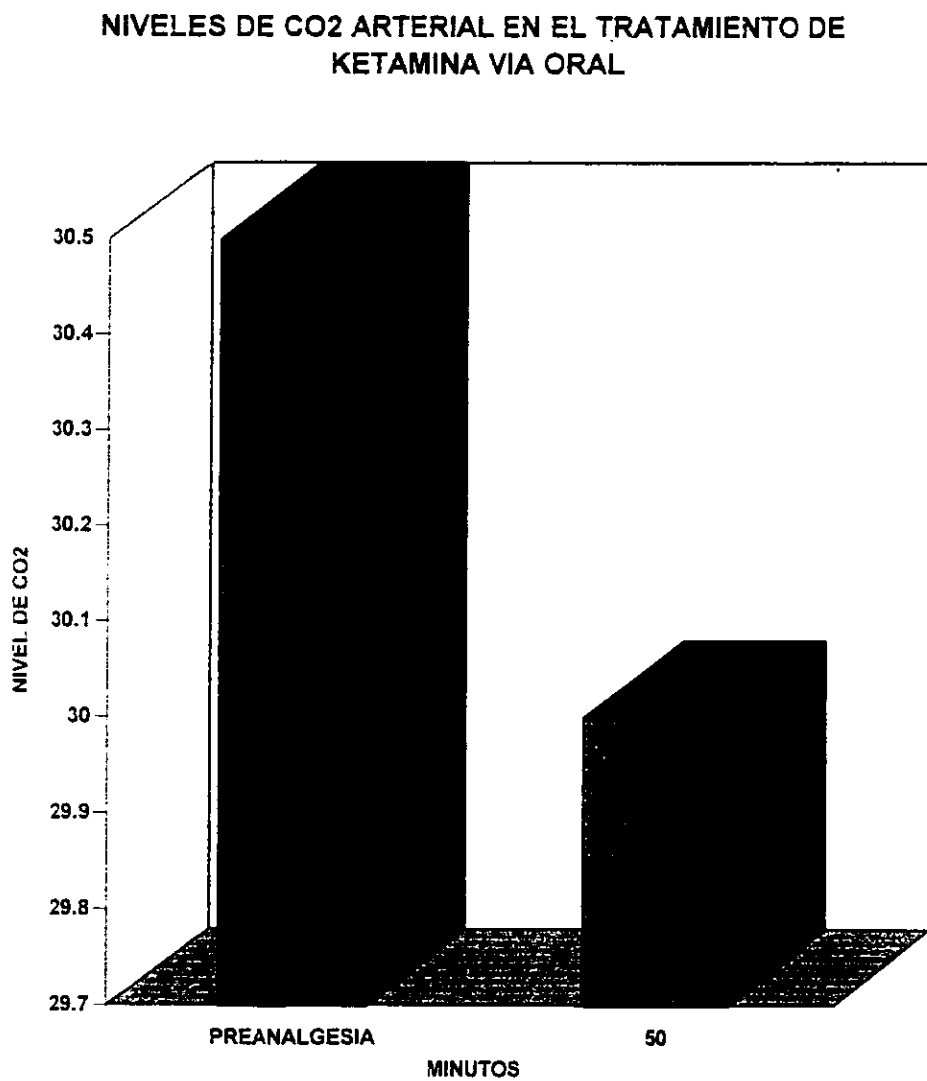
Fuente: Archivo UTIP H.R.L.A.L.M.

Fig 5



Fuente: Archivo UTIP H.R.L.A.L.M.

Fig 6



Fuente: Archivo UTIP H.R.L.A.L.M.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goodman and Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica Novena Edición México,D.F. Edit. Mc. Graw Hill . Pagina 1867.
- 2.-Miller; Anestesia; Segunda Edición España, Edit.- dOYNA Pagina 758-761; 1763-1769.
- 3.- Aldrete; Anestesia; Cuarta Edición, México, D.F. Edit.Interamericana Pág. 1678-1682.
- 4.- Marshall et al; Ketamine its pharmacology and therapeutic uses; Anesthesiology ; 56, 119-136, 1982.
- 5.- Phipps et al; Oral ketamine premedication to alleviate the distress of invasive procedures in pediatric oncology patients; Pediatrics 90, 4, 1992 537- 541.
- 6.-Gutstein et al; Oral ketamine preanesthetic medication in children; Anesthesiology ; 76; 1992; 28-33.
- 7.-Mellis et al; Efficacy of oral ketamine for providing sedation and analgesia to children requiring laceration repair; Pediatric Emergency Care; 11; 2; 1995; 93-98.
- 8.-Parker et al; Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation -- for therapeutic and diagnostic procedures in children ; Pediatrics; 99; 3; 1997; 427-431.
- 9.-Nehuma et al; Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in - a mechanically ventilated infant: Case report and review of the pediatric literature. ---- Pediatric Emergency Care; 12; 4; 1996; 294-297.
- 10.-Green et al; Ketamine sedation for pediatric procedures : Part I: a prospective series ; Ann Emerg Med; 1990; 19; 1024-1032.
- 11.-Green et al; Ketamine sedation for pediatric procedures: Part II; Review and implica---- tions; Ann Emerg Med; 1990; 19; 1033- 1046.
- 12.-Elliot et al; Ketamine anesthesia for medical procedures in children; Arch Dis Child -- 51; 1976; 56-59.

- 13.-Stewart et al; Oral ketamine premedication for Pediatrics cardiac surgery - A comparison with intramuscular morphine; *Anaesth Intens Care*; 1990; 18; 11-14.
- 14.-Grant et al; Pharmacokinetics and analgesic effects of I.M. and oral ketamine; *Br. J. --- Anesth* ; 1981; 53; 805-810.
- 15.-Sussman et al; A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and ----- adults; *Anesthesiology*; 1974; 40; 459-464.
- 16.-Sedove et al; Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses; --- *Anesth Analg*; 1971; 50; 452-457.
- 17.- White et al; ketamine update its clinical uses in anesthesia; *Semin Anesth*; 1988; 7; --- 113-126.
- 18.-Hollister et al; Side effects of ketamine in pediatric anesthesia; *Anesth Analg*; 1974; 53; 264-267.
- 19.-Cate et al; Sedation for the Pediatrics patient; *Pediatr Clin North am*; 1994; 41; 31-58.
- 20.-Lauretti; Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after ---- intrathecal neostigmine; *Anesth analg* 1996; 83; 766-770.
- 21.-Geisslinger et al; Pharmacokinetics of ketamine enantiomers; *British Journal of Anaesthesia*; 1993; 70; 500-507.
- 22.-Geisslinger et al; Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method; *British Journal of ----- Anaesthesia* ; 1993; 70; 666-671.
- 23.- Mayberg et al; Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracra----- nial pressure during Isoflurane/Nitrous Oxide anesthesia in patients undergoing Cra- niotomy; *Anesth Analg*; 1995; 81; 84-89.
- 24.- Durieux; Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function; *Anesth Analg*; 1995; 81; 57-62.
- 25.- Beyer J E; Valoración de dolor en niños; *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*; 4; 1989; 909-926.