

16

185



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"



**COMPARACION DE LA ACTIVIDAD ANESTESICA DE LA COMBINACION: CLORHIDRATO DE PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO DE METOMIDATO, CONTRA EL PENTOBARBITAL SODICO, EN CANIDEOS**

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

**NADIENKA WILHEIMINA CASCO RAUDALES**

DIRECTOR DE TESIS:

M. V. Z. EMILIO VILLEGAS DEL CORRAL



CUAUTITLAN, IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

1988

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**



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

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

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

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

## I N D I C E

I.-	RESUMEN .....	1
II.-	INTRODUCCION .....	3
III.-	OBJETIVO .....	25
IV.-	MATERIAL Y METODO .....	26
V.-	RESULTADOS Y DISCUSION .....	32
VI.-	CONCLUSIONES .....	43
VII.-	BIBLIOGRAFIA .....	44

## I.- RESUMEN

La finalidad del presente trabajo fué comprobar la actividad anestésica de la combinación de un neuroléptico tranquilizante (Clorhidrato de Propiopromazina), con un hipnótico y relajante muscular (Clorhidrato de Metomidato) contra el anestésico de uso común (Pentobarbital Sódico).

El material de estudio fueron 20 canideos criollos, divididos en 2 grupos: "A", el cual se trató con el anestésico de uso común, y el grupo "B" con la combinación a experimentar.

Individualmente en cada grupo antes de empezar cada prueba, se tomaron las constantes fisiológicas generales: Temperatura, Frecuencia cardíaca y Frecuencia respiratoria; así como los siguientes reflejos: Parpebral, Corneal, Plantar y Cutáneo.

Posteriormente se calculó el peso de cada individuo y pasada media hora se aplicaron los fármacos correspondientes según el grupo.

En el caso del grupo "A": se aplicó el Pentobarbital Sódico por vía endovenosa a dosis de 28.6 mg/K de p.v.

En el caso del grupo "B": primeramente se aplicó el Clorhidrato de Propiopromazina por vía intramuscular a dosis de 0.03 mg/K de p.v. y a los 15 minutos el Clorhidrato de Metomidato por vía endovenosa a dosis de 10 mg/K de p.v.

Tanto las constantes como los reflejos fueron tomados cada quince minutos a partir de la aplicación de los fármacos, para ver el grado de anestesia que se iba obteniendo, hasta que el animal mostraba signos de recuperarse.

**NOTA:**

Las frecuencias normales fueron tomadas del libro: Diagnóstico Clínico Veterinario (W.R. Kelly), ya que por motivos económicos no contamos con la cantidad de animales suficientes como para llevar un grupo control. (21)

## II.- INTRODUCCION

Los medios para obtener anestesia se remontan a unos 1,200 años A. de C., cuando en Grecia, Esculapio; patriarca de los médicos obtuvo la insensibilización al dolor con finalidades operatorias mediante la embriaguez con Nepente. (9)

Durante muchos siglos las principales drogas empleadas para atenuar el dolor en las operaciones fueron: la belladona, el opio, el hashish y pociones alcohólicas. (9,8)

El uso de anestésicos para abolir totalmente y con seguridad el dolor en las intervenciones quirúrgicas fué un acontecimiento entre los años 1842-1847:

- en 1842: el éter
- en 1845: el óxido nitroso
- en 1847: el cloroformo

En 1847, Flourens en Francia; administró cloroformo inhalado en animales.- En el mismo año el Cloroformo fué ampliamente aceptado por la Profesión Veterinaria, especialmente en caballos y grandes especies. (8, 12, 10)

La anestesiología avanzó mucho con la invención de la aguja hipodérmica (Pravez) y la aguja hueca (Wood) 1853, favoreciendo el desarrollo de la anestesia endovenosa. (12)

En el año de 1875 se utilizó por primera vez un anestésico por vía endovenosa: El Hidrato de Cloral. (8)

Este hecho tuvo una gran aceptación general.

Posteriormente en 1930 vino la introducción de los primeros barbitúricos de acción ultracorta.

En la actualidad se usan cuando mucho unos 12 barbitúricos, de los cuales 5 ó 6 bastarían probablemente para satisfacer la mayoría de las necesidades terapéuticas. (8, 9)

Así a través de la historia de la humanidad, han existido numerosos descubrimientos y hallazgos en el terreno de la anestesiología. (15)

Todos los hallazgos se han hecho en una lucha constante contra el dolor.- Los medios para obtener anestesia residían esencialmente en la administración de anestésicos generales ó en la aplicación de diversas técnicas de anestesia de conducción. (9)

Sin encontrar el anestésico ó la técnica adecuadas para los enfermos con riesgo quirúrgico alto.

En 1949, Mushin y Rendall Baker, popularizaron una técnica en la cual la mezcla de óxido nitroso y oxígeno, se reemplazo con la admi-

nistración endovenosa de la Phetidina, aunque ésta tenía sus desventajas, como ser de una prolongada acción. (11, 9)

La anestesia general se aceptó en veterinaria poco a poco, siendo a finales de los años veinte de este siglo, cuando se introdujeron los barbitúricos. (14)

En tanto que en el año de 1950 en Francia se introdujeron los agentes preanestésicos. (8, 12)

En 1952, Francia, nace la anestesia potencializada, ideada por La borit, con la inducción de la Clorpromazina. (11)

La aplicación y la divulgación en el campo de la anestesia fue llevada por R. Juguerad.

Contemporaneamente drogas del grupo de las Butirofenonas, han sido desarrolladas y utilizadas. (11, 9)

La anestesia equilibrada es la técnica más utilizada en la actualidad y en ella se aprovechan los efectos hipnóticos, tranquilizantes, relajantes, analgésicos ó anestésicos de los fármacos, para disminuir la intensidad de los efectos secundarios de las sustancias utilizadas en la inducción, en la conservación de la anestesia ó en ambos casos. (10)

En 1959, De Castro y Mundeller, cambiaron la administración de un neuroléptico y un poderoso narcótico analgésico en una técnica que se denominó: Neuroleptoanalgesia, que no es más que una modalidad de la anestesia potencializada. (9)

Por todo lo antes mencionado, es obvio que la anestesiología es una rama fundamental de la Práctica Veterinaria, tanto en grandes como en pequeñas especies. (4, 17, 11)

La cirugía en la actualidad es uno de los medios más utilizados para resolver problemas tanto de tipo terapéutico, como estéticos y en algunos casos infecciosos. (5)

Hoy en día contamos con un gran número de anestésicos y tranquilizantes que se utilizan y que se investigan en combinaciones variadas de 2 ó más fármacos para llegar a diferentes estados de depresión: sedación, tranquilización, hipnosis, analgesia, miorelajación, y anestesia general. (5, 11)

La anestesia general se puede dar con:

- Anestésicos volátiles
- Anestésicos fijos

Los anestésicos fijos que estudiamos en esta tesis pueden ser clasificados en:

- 1.- Barbitúricos (Depresores del Sistema Nervioso Central)

2.- Anestésicos Disociativos

3.- Combinaciones Neuroleptoanalésicas. (5)

1.- Barbitúricos.

De los 2500 barbitúricos derivados del ácido malónico, solo seis se utilizan en Medicina Veterinaria, de los cuales cuatro tienen un radical que sustituye el oxígeno de la urea. (5)

Estos analgésicos producen depresión progresiva del S.N.C., similares a los producidos por los anestésicos volátiles, esto quiere decir que producen anestesia escalonada gradual. (8)

Dicha anestesia abarca los estados de: analgesia, excitación y anestesia.- La frecuencia respiratoria se deprime ligeramente con los anestésicos fijos y ello permite efectuar cirugía sin necesidad de aplicar ventilación pulmonar artificial. (5)

Con los barbitúricos se obtiene anestesia inmediata y cuando su efecto es ultracorto (Pentotal) se puede continuar la anestesia con agentes volátiles.

El Pentobarbital y el Secobarbital son los derivados del ácido barbitúrico que con más frecuencia se emplean para aliviar la aprensión antes de la anestesia. (8)

### **Clasificación de los Barbitúricos.**

Como se mencionó, la estructura química de un barbitúrico determina la duración de su efecto depresor, la velocidad de biotransformación, la capacidad de unión de proteínas plasmáticas, etc.

La clasificación puede realizarse dependiendo de la dosis utilizada y la vía de administración; pero la mejor se refiere a su duración y considera cuatro grupos: (6, 5, 22)

a).- Barbitúricos de acción prolongada: más de 6 horas de duración. Se absorben rápida y totalmente por tubo digestivo, además de que administrados por vía bucal ó parenteral su efecto se establece con lentitud y la depresión de S.N.C. no es tan grande como la producida por los de acción corta.- Son de liposolubilidad baja y tanto su penetración como su terminación de acción es lentamente, aunque se aplique endovenosamente. Se manifiesta eficacia hasta 15 minutos después de la inyección.

Una dosis única eficaz de barbitúrico actúa más de 8 horas. Son de lenta excreción renal, por lo cual hay problema de acumulación medicamentosa, si no se dosifica adecuadamente.

(Barbital, Feobarbital Sódico, Metabarbital, Metilfenobarbital, etc). (5, 6, 22)

b).- Barbitúricos de acción intermedia: de 3-6 horas de duración. Las drogas de este grupo se usan como sedantes y en dosis 3 a 4 veces mayores como hipnóticos; pero pueden administrarse por vía rectal, también endovenosa e intramuscular en forma de sales sódicas.

Son más liposolubles que los de acción prolongada, penetran más rápidamente a encéfalo, su acción se produce más pronto, se fijan más ávidamente en proteínas plasmáticas y esto facilita su redistribución. Se metabolizan la mayor parte en hígado.

Se inyecta lenta y cuidadosamente para evitar una sobredosis. Ejemplo: con el Amobarbital el sueño comienza a los 15-30 minutos, y la acción de la droga dura de 3-6 horas, dejando poca depresión posterior. (5, 6, 22)

c).- Barbitúricos de acción corta: de menos de 3 horas de duración. Como anestésicos endovenosos son muy liposolubles, la duración de la acción después de una sola dosis es breve, porque se fijan en proteínas plasmáticas; se metabolizan casi totalmente en hígado y riñones (Tiopental). (22)

Se absorben bien y rápidamente por cualquier vía de administración, su efecto se establece con rapidez y dura varias horas.

La depresión que ejercen sobre el S.N.C. es: desde una sedación ligera hasta una anestesia muy profunda, lo cual se logra con hacer

variar la dosis ó la vía de administración. (5, 6)

(Pentobarbital sódico, Secobarbital, Hexobarbital, Exobarbital y Metohexital]. (5, 6, 22)

d) Barbitúricos de acción ultracorta: son empleados por vía en dovenosa para producir anestesia general, siendo la mayoría tiobarbitúricos. Son rápidamente biotransformados por lo cual se prefiere solo la administración parenteral, casi por vía endovenosa, para que su efecto se haga evidente segundos después de haber sido administrados. (5)

Su corta duración es porque rápidamente son biotransformados en el hígado, además de que tienen gran afinidad por tejido graso, por lo cual es poca la cantidad que afecta cerebro y médula espinal. (5, 6).

Los animales flacos son muy susceptibles, por la falta de tejido; así como los animales jóvenes por su poca capacidad de biotransformación y excreción. (6)

(Pentothal Sódico, Tialbarbital Sódico).

En este caso hablaremos del Pentobarbital Sódico; anestésico de acción corta, utilizado en este trabajo.

**Pentobarbital Sódico.**

Este derivado del ácido barbitúrico, se utiliza muchas veces en la clínica de pequeñas especies. Se absorbe bien por cualquier vía de administración, excepto subcutáneamente ya que provoca lesiones.

Vía de Administración: por lo general endovenosa, aunque también por cualquier otra vía.

Se recomienda en el caso de administración endovenosa, que ésta sea paulatinamente; primero administrar  $3/4$  ó  $4/5$  partes de la dosis, en forma rápida en un lapso aproximado de 5-10 segundos. Posteriormente en forma fraccionada lo que queda de la dosis, observando los signos de anestesia hasta obtener la profundidad deseada, esto con el fin de evitar los estados de excitación inicial durante la fase inductora. Todo esto con el fin de evitar el forcejeo y los aullidos espontáneos que se suceden.

Suelen presentarse períodos de apnea de breve duración.

Una vez producida la anestesia se cuidará que el animal no pierda mucho calor.

La duración del efecto anestésico en el perro es de 2-3 horas ó más. (5)

Dosis: 28.6 mg/K de p.v.

Los barbitúricos deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables, aunque no todos los tejidos son afectados, con la misma dosis ó concentración. S.N.C. es muy sensible, de manera que cuando se administran en dosis sedantes ó hipnóticas, hay muy poco - - efecto sobre el músculo esquelético, cardíaco ó estriado. (8)

#### Ventajas de los Barbitúricos.

a).- Producen el estado de anestesia, con un inducción rápida y sin forcejeos, evitando el estado de excitación y delirio.

b).- Tienen muy poco efecto de irritación excepto en inyecciones perivasculares. (5, 8)

#### Desventajas de los Barbitúricos.

a).- Incapacidad en el control de los niveles de anestesia, ya que cuando son animales obesos, el anestésico se fija en tejido graso teniendo que administrarse una dosis mayor del barbitúrico, para obtener el plano anestésico adecuado.

b).- La poca capacidad analgésica.

c).- Una vez anestesiado el animal, si tiene disfunción hepática hay alteración en la duración de la anestesia. (5, 6)

La administración de los anestésicos fijos es por vía endovenosa y según la velocidad con la que se depositan, depende la velocidad de

metabolización.

Los de acción ultracorta como el Pentotal, se deben inyectar lo más rápido posible para lograr una redistribución uniforme en poco tiempo.

## 2.- Anestésicos Disociativos.

Estos derivan de la Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y producen en el animal un estado estuporoso catatónico, sin producir depresión.

En el perro a dosis bajas produce convulsiones, pero al aumentar la dosis se produce un estado disociativo que presenta hiperreflexia, aumento en el tono de los músculos, nistagmo pronunciado, salivación y pérdida de sensibilidad al dolor.

Se consideran muy útiles para la anestesia de corta duración.

El primer anestésico disociativo fue el Sernilán (fenciclidina), empleado en animales de zoológico.

De ella derivaron la Ketamina y la Tiletamina.

La ventaja es que no se deprime la respiración. (5, 6)

### 3.- Combinaciones ó Cocteles Neurolépticos (Cocteles Ifticos).

Se derivan de combinar un tranquilizante y un narcótico, con lo que se logra un estado de depresión anestésica que permite la cirugía. (5, 8, 6)

La combinación más común es la del Droperidol con Fentanil.

Las combinaciones neuroleptoanalésicas poseen un amplio margen de seguridad e inmovilizan en tal medida al paciente que se permiten diferentes grados de cirugía.

La acción anestésica principal es producida por el medicamento morfinoide, por ello es posible terminar la anestesia en el momento deseado al inyectar un antagonista como la Haloxona ó la Nalorfina. (8, 6, 5)

Los neurolépticos causan quietud general e indiferencia psíquica a los estímulos del ambiente, pero no provocan sueño. (8, 5)

#### Neuroleptoanalgesia.

Por Neuroleptoanalgesia se entiende el estado de depresión del S.N.C., por la administración de un medicamento neuroléptico tranquilizante fenotiazinico, combinado con un narcótico generalmente derivado de la morfina. (5, 8, 9)

Dicha combinación provoca depresión del S.N.C., provocando seda-

ción profunda acompañada de analgesia, sin pérdida de la conciencia.

Desde hace varios años se utilizan estas combinaciones, de ahí nació el término Neuroleptoanalgesia. Generalmente:

- 1.- Los medicamentos analgésicos y ataraccicos que se emplean más comunmente para producir la neuroleptoanalgesia son mucho más potentes que los medicamentos viejos pertenecientes a este grupo. Entre estos están Cloropromazina y Petidina.
- 2.- Algunos efectos secundarios de los nuevos analgésicos son menos pronunciados que otros tranquilizantes.
- 3.- Esta técnica de la Neuroleptoanalgesia se considera una técnica de procedimiento especial, porque en las preparaciones incluye algún antagonista, por consiguiente el efecto analgésico se puede suspender o antagonizar. (9, 1, 5, 8)

Los compuestos como el Droperidol han sido empleados en combinación con potentes narcóticos para producir el estado conocido como "Analgesia Neuroléptica".

Los neurolépticos causan quietud general e indiferencia psíquica a los estímulos del medio ambiente, pero no provocan sueño.

Una mezcla narcótica-neuroléptica inyectada por vía endovenosa

produce la depresión suficiente para efectuar ciertos procedimientos sin necesidad de medicación adicional, entre ellos la Broncoscopia, curación de heridas, etc. y si a la acción de estos fármacos le completamos el Oxido Nitroso, es posible la cirugía. (8)

La mejor mezcla de esta clase es la del analgésico narcótico, - Citrato de Fentanyl y el Droperidol. (8, 6)

El comienzo de la anestesia es siempre lento y han de pasar de 3-5 minutos para alcanzar el efecto máximo.

La salida de la anestesia es típicamente rápida, no dura más que unos cuantos minutos, después que cesa la inhalación del Oxido Nitroso. (8)

Naúseas, arcadas y vómitos ocurren en cosa de 10 por 100 de los pacientes, el aturdimiento puede durar 24 horas y se producen movimientos de origen extrapiramidal, los cuales se dominan con fármacos antiparkinsonianos.

Los principales inconvenientes de esta mezcla son: la lentitud del comienzo de la anestesia y el grado de depresión respiratoria con secutiva.

Una importante ventaja es que aún después de la operación todavía persiste la analgesia.

El método tiene mínimos efectos tóxicos en el corazón, hígado y riñones. (8)

#### Propiedades Generales de los Analgésicos.

a).- Los Analgésicos Narcóticos del tipo de la morfina alivian el dolor, al elevar el umbral del sentimiento de dolor en el cerebro.

b).- Provocan sedación profunda en varias especies como: hombre, perro, conejo, ratas y monos; y a dosis elevadas pueden provocar inconciencia.

c).- Depresión del centro respiratorio en la médula y la estimulación del centro medular del vómito.

d).- Se observa relajación muscular y efecto inmovilizador como consecuencia de la depresión central producida. (5, 4, 9)

#### Propiedades Generales de los Neurolépticos.

1.- Disminuyen la actividad motora espontánea y a dosis altas producen un estado cataléptico.

2.- No tienen propiedades analgésicas y tienen poco efecto sobre la frecuencia respiratoria.

3.- Entre los efectos colaterales están: rigidez muscular y tremores.

La Neuroleptoanalgesia no está asociada con la pérdida de la conciencia, por otro lado la acción insensibilizante al dolor del analgésico, más la acción tranquilizante del neuroléptico, provocan un grado de depresión en el S.N.C. muy diferente del estado de conciencia normal.

Así pues la Neuroleptoanalgesia es equivalente más no igual, a un plano ligero de anestesia quirúrgica. (5)

Por ejemplo, en el perro, además de todos los síntomas descritos hay otros síntomas como temores musculares ocasionales, movimientos espontáneos en algunos animales, relajación muscular deficiente, grados inadecuados de analgesia, en algunos casos defecación y micción, movimientos oscilatorios de los ojos, hiperacusia y en algunos casos depresión respiratoria profunda. (5, 9)

La Neuroleptoanalgesia es utilizada para operaciones menores, a veces resulta ventajoso intervenir mientras el paciente está despierto.

Esto puede lograrse empleando anestésicos locales ó produciendo el estado de neuroleptoanalgesia (acción de un tranquilizante y un - neuroléptico).

El paciente se tranquiliza y queda indiferente a lo que le rodea, pero conserva el conocimiento. (22, 23)

**Efectos de la Combinación de Medicamentos Analgésicos y Neurolépticos.**

**Cuadro Comparativo entre la anestesia Quirúrgica y la Neuroleptoanalgesia.**

Anestesia Quirúrgica	Neuroleptoanalgesia
Hipnósis: Inconciencia	Sedación combinada con ataxia sin hipnosis. Catalepsia como estado de inmovilidad sin pérdida de la conciencia.
Ausencia de movimientos voluntarios.	Algunas veces se observan movimientos voluntarios.
Relajación muscular	Relajación muscular, aunque en algunas especies se puede observar aumento del tono muscular.
Analgésia, cuyo grado varía con el agente anestésico.	Analgésia
Supresión de la actividad refleja.	

(5, 4, 9, 14)

### Clorhidrato de Metomidato.

Propiedades físico-químicas: El Clorhidrato de Metomidato perteneciente al grupo de los Imidazoles, es un polvo blanco, cristalino, sin olor, de sabor ácido y astringente, que al probarlo produce efecto anestésico en la lengua.

Es soluble en agua, hexano, cloroformo, metanol, etanol, éter, iso-propanol, acetona, acetato de etilo y benceno.

Propiedades fármaco-terapéuticas: El metomidato es un hipnótico sintético, no barbitúrico, con propiedades mio-relajantes bien manifestadas, con un amplio margen de seguridad y baja toxicidad, de acción corta y rápida eliminación.

Al ser administrado induce al sueño, pero sin efecto analgésico.

Mecanismo de Acción: Es en base a depresión central no selectiva que provoca ataxia, inhibición del reflejo de lamer y finalmente hipnosis total.

Metabolismo, Distribución y Excreción: El metomidato se absorbe y distribuye fácilmente. El metabolismo se realiza por procesos oxidativos e hidrolíticos, teniendo como metabolitos una serie de ácidos de completa inocuidad.

Aproximadamente el 50% de la dosis administrada, se excreta por

vía urinaria, durante las primeras cuatro horas después de su administración; a las 24 horas, el 82.4% se elimina en orina y el 9.9% en heces.

**Toxicidad:** En pruebas realizadas en diferentes especies, a dosis elevadas, no alteró el comportamiento fisiológico ni mostró anomalías clínicas que puedan objetar su utilización.

Durante el período de inducción no se presentaron reacciones secundarias.

Sin embargo en caballos se observó hemólisis en muestras de sangre venosa, recolectada entre 5 minutos y 6 horas después de su administración.

**Dosis en perros:** 10 mg/kg de p.v. por vía endovenosa. (16, 17, 1, 2, 3, 19)

### Tranquilización.

Es el efecto producido por un grupo de medicamentos cuyas propiedades alteran el temperamento de un paciente al disminuir la respuesta de éste a los estímulos ambientales. (5)

### Tranquilizantes derivados de la Fenotiazina.

Mecanismo de Acción: Poseen dos efectos, uno primario a nivel de S.N.C. y otro secundario a nivel de Sistema Nervioso Autónomo. El efecto primario deprime el sistema Límbico (Hipocampo y amígdala) al interrumpir las conexiones entre éste y la formación reticular. En condiciones normales se activa esta vía para dar lugar a una activación en la formación reticular que a su vez transmite la señal a la corteza y se reconoce un estímulo peligroso al ambiente.

- Efectos Colaterales: son muy variados y afectan al animal, sobre todo en sus funciones vegetativas; poseen acciones adrenolíticas y temblor por antagonizar la dopamina a nivel de ganglio Basal. Son antieméticos e inhiben casi todas las secreciones hipofisarias.

Al estar el animal bajo efecto tranquilizante de un derivado fenotiazínico, la liberación de adrenalina produce hipertensión; el peligro de éste es que si el animal está anestesiado, dicha hipotensión puede conducir a una fibrilación ventricular y a la muerte. (5,6, 11)

### Otros Efectos.

- Disminución de la presión sanguínea.

- Aceleración moderada de la respiración.
- Depresión marcada en animales viejos, enfermos ó débiles.
- Potenciación de anestésicos generales.
- La toxicidad de los fenotiazínicos aumenta en presencia de compuestos organofosforados.
- Los derivados fenotiazínicos sólo difieren entre sí, por su efecto tranquilizante.
- El efecto de la hipotensión causado por la adrenalina en presencia de fenotiazinas, se soluciona con solo proveerse de noradrenalina.
- Los derivados fenotiazínicos sólo difieren entre sí por su efecto tranquilizante y éstos solos no son analgésicos en grado alguno. (5)

Nos referimos al derivado fenotiazínico: Clorhidrato de Propiopromazina, utilizado en esta tesis.

### **Clorhidrato de Propiopromazina.**

Este tranquilizante, derivado fenotiazínico, se recomienda en todas aquellas situaciones en las cuales se requiere una tranquilización de los animales antes de su manejo, exploración clínica, intervenciones quirúrgicas y para la potencialización de anestésicos.

El efecto es obtenido a los 10 ó 15 minutos de su aplicación.

Cabe enfatizar que si el animal cuando se encuentra bajo el efecto tranquilizante de un derivado fenotiazínico (Combelen, CDP) y si su organismo libera adrenalina; está en lugar de producir hipertensión, produce lo opuesto, hipotensión. Esto es peligroso pues la hipotensión que así sucede conduce fácilmente a una fibrilación ventricular y por consiguiente la muerte.

El Clorhidrato de Propiopromazina provoca hasta el 1% de respuestas paradójicas del músculo retractor del pene en bovinos.

Dosis en perros: 0.5-2.0 mg/k de p.v. por vía intramuscular ó endovenosa. (5)

### III.- OBJETIVO .

El objetivo del presente trabajo de investigación es: Experimentar el uso del hipnótico Clorhidrato de Metomidato; del grupo Imidazol, combinado con el tranquilizante Clorhidrato de Propiopromazina; del grupo de las Fenotiazinas, como una posibilidad de anestesia en canidos, en comparación con el Pentobarbital Sódico del grupo de los Barbitúricos; ya que éste es un excelente anestésico en esta especie.

Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

- a) Tiempo de anestesia
- b) Tiempo de recuperación.
- c) Temperatura.
- d) Frecuencia respiratoria.
- e) Frecuencia cardíaca.
- f) Reflejos (Parpebral, Corneal, Plantar y Cutáneo).

#### IV.- MATERIAL Y METODO.

Localización del lugar. El presente trabajo se realizó en la Unidad de Cirugía, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, ubicada en el Rancho Almaraz, Km. 37.5 de la carretera Cuautitlán-Teoloyucan, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

##### 1.- Biológicos.

- 20 canideos criollos (*Cannis vulgaris*), de los cuales 8 fueron machos y 12 hembras.

Edad aproximada entre 1-3 años y con un peso variado entre 4 y 15 kg., procedentes de diferentes centros antirrábicos.

##### 2.- Farmacológicos.

- Clorhidrato de Metomidato, solución 50 mg/ml.  
Presentación: frasco con polvo que contiene 1 gramo de Metomidato y frasco con disolvente de 20 mls.
- Clorhidrato de Propiopromazina, frasco con 25 mls.  
Cada 100 mls. contienen: 1.0 gr. de Propiopromazina.
- Pentobarbital Sódico, frasco con 50 mls.  
Cada 100 mls. contienen: 6500 grs. de Pentobarbital Sódico.

##### 3.- Médico.

- Estetoscopio
- Jeringas para insulina de 1 ml.
- Jeringas desechables de 3 y 5 mls.
- Termómetro Clínico

- Bisturí
- Pinzas hemostáticas (Kelly)

#### 4.- Otros.

- Jaulas Individuales de metal
- Laza perros
- Mesa de vidrio
- Bozales
- Hojas para afeitar
- Agua destilada
- Jabón
- Reloj con segundero
- Historias Clínicas

### MATERIAL Y METODOS ( CONT. )

Para el análisis de las gráficas y las tablas, se hizo uso de las medidas de tendencia central, promedio; y de las medidas de dispersión, desvío standard y error standard; y para el análisis estadístico se utilizó: (1) Prueba no paramétrica de "chi-cuadrado" ( $\chi^2$ ) cuya fórmula es la siguiente:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$$

Donde:

$\chi^2$  = chi cuadrado

$\sum$  = sumatoria de ...

O = valores observados

E = valores esperados

Se utilizó además tablas de contingencia de 2 x 2, aceptando como nivel estadísticamente significativo una  $P < 0.05$  ( $\chi^2 > 3.84$ ); y

(2) La prueba de "t" de student, no pareado, a nivel de aceptación de  $P < 0.05$ , cuya fórmula condensada es:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\hat{S}} \times \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

Donde:

t = "t" de student

$\bar{X}_1$  = Promedio de la muestra 1

$\bar{X}_2$  = Promedio de la muestra 2

$\hat{S}$  = Desviación standard combinada de las dos muestras.

$n_1$  = Número de casos de la muestra 1

$n_2$  = Número de casos de la muestra 2

### Diseño Experimental.

Los animales fueron obtenidos de diferentes Centros Antirrábicos del Estado de México.

Se agruparon en 2 lotes experimentales A y B, de 10 animales de cada uno, siendo desconocido su habitat anterior.

Estos animales fueron colocados en jaulas individuales, con una alimentación de tipo comercial y agua.

En cada caso el animal se sacaba de su jaula, se pesaba y se le tomaban las constantes fisiológicas. Pasada media hora se aplicaron los fármacos, según el grupo. A partir de ese momento tanto las constantes como los reflejos se tomaron cada quince minutos, hasta que el animal mostraba recuperar los valores normales de dichas variables.

- 1.- Lote "A": se trató con el pentobarbital Sódico, anestésico de uso común, aplicado endovenosamente en dosis de 28.6 -- mg/K de p.v.
- 2.- Lote "B": se trató con la combinación a experimentar; Clorhidrato de Propiopromazina aplicado intramuscularmente en dosis de 0.03 mg/k y posteriormente a los quince minutos el Clorhidrato de Metomidato, aplicado endovenosamente en dosis de 10 mg/K de p.v.

Las constantes fisiológicas fueron tomadas de la siguiente forma, en ambos lotes:

- a) Temperatura: con termómetro clínico, vía rectal.
- b) Frecuencia Cardíaca: auscultando por medio de estetoscopio.
- c) Frecuencia Respiratoria: auscultando por medio del estetoscopio.

En cuanto a los reflejos, éstos fueron evaluados en la siguiente forma:

- a) Parpebral: por contracción de los párpados y del músculo orbicular de los ojos al tocar la comisura interna del ojo con la yema del dedo.
- b) Plantar: al presionar o pellizcar (con pinzas de Kelly) el espacio interdigital, el animal flexiona el miembro.
- c) Cutáneo: por contracciones musculares al pellizcar con pinzas de Kelly y hacer pequeñas incisiones con bisturí, en miembros, dorso y apéndices del animal.

## V y VI.- RESULTADOS Y DISCUSION.

Los gráficos 1, 2 y 3 nos muestran la relación existente entre: la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura en función del tiempo, después de administrar los anestésicos A y B.

Es evidente la caída marcada en la frecuencia cardíaca después de la administración de la combinación (Clorhidrato de Propiopromazina y Clorhidrato de Metomidato), evidente desde los 30', siendo el descenso máximo a los 45', para luego recuperarse lentamente (Gráfico No. 1) pero aún sin alcanzar los valores basales previos a los 180'.

Este descenso podría ser causado por la estimulación colinérgica del centro vasomotor, y/o del nodo SA del corazón, que bien puede ser efecto directo ó por vía refleja. Aunque también cabe la posibilidad de una acción antagonista sobre los receptores  $\beta$  (Bloqueo  $\beta$ ).

Analizando la Tabla No. 1, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas en el uso de la combinación.

Podemos ver que a los 30' y 120' la bradicardia es cerca de 20% más baja que la ocasionada por el anestésico "A" ( $P < 0.01$ ), siendo el efecto más marcado a los 60' y 90' donde la bradicardia es 30% más baja que la producida por el Pentobarbital ( $P < 0.001$ ).

Esto nos lleva a la conclusión de que la combinación también es un poderoso depresor cardiovascular, por lo que tendría que ser apli-

cado cautelosamente en animales con la función cardíaca disminuida ó en casos de hipovolemia (por diarrea y/o sangrado), ya que si actuara por vía directa ó refleja, podría abolir ó disminuir los reflejos y ajustes cardiovasculares.

El gráfico No. 2 nos muestra un incremento marcado en la frecuencia respiratoria, notoria a los 45' y alcanzando su pico a los 75' para luego hacer una meseta y descender lentamente hacia los valores basales.

La taquipnea así vista pudiera ser el efecto directo de la combinación sobre el centro respiratorio ó deberse a una estimulación simpática. Nuevamente el análisis estadístico nos muestra diferencias significativas entre el efecto del Pentobarbital y el de la combinación (Clorhidrato de Propiopromazina y Clorhidrato de Metomidato) - produciendo hiperventilación en un 140% (más del doble con respecto al anestésico standard ( $P < 0,01$ )).

El gráfico No. 3 y la Tabla No. 3 nos muestran el efecto de ambos anestésicos sobre la temperatura corporal, mostrando un marcado descenso en ambos casos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre las drogas estudiadas.

Las tablas No. 4, No. 5, No. 6 y No. 7 nos muestran el efecto de los dos anestésicos sobre los reflejos: cutáneo, parpebral, corneal y plantar.

La simple observación de estas tablas, nos muestran una aparente recuperación temprana en los animales anestesiados con el Pentobarbital y más tardía con la combinación.

Así queremos especificar que los reflejos fueron categorizados de la siguiente manera:

- a) 0 - reflejo ausente
- b) + - reflejo presente, pero respuesta leve
- c) ++ - reflejo presente, pero respuesta moderada
- d) +++ - reflejo presente, casi normal
- e) ++++ - reflejo presente, normal.

Se tomó como base los tiempos de 30', 60', 90' y 120' minutos, ya que fueron los tiempos en que las observaciones fueron más evidentes en los cambios ocurridos en los parámetros estudiados.

Asimismo se tomó la medición de tres cruces ( +++ ), por ser la respuesta casi normal y por ser su presencia más constante en la última fase del experimento.

TABLA No. 4

EFEECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y  
EL ANESTESICO "B": SOBRE EL REFLEJO CUTANEO.

ANESTESICO \ TIEMPO (min)	TIEMPO (min)			
	30'	60'	90'	120'
A	0	0	0	2
B	0	0	1	2

TOMANDO COMO REFERENCIA LA PRESENCIA DEL REFLEJO DENTRO  
DE LA CATEGORIA DE TRES CRUCES ( +++ ) Ver Pag.34

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE  
PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO  
DE METOMIDATO.

TABLA No. 5

EFEECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y  
EL ANESTESICO "B": SOBRE EL REFLEJO PARPEERAL.

ANESTESICO	TIEMPO (min)				
		30'	60'	90'	120'
A		3	5	4	7
B		3	2	1	2

TOMANDO COMO REFERENCIA LA PRESENCIA DEL REFLEJO DENTRO  
DE LA CATEGORIA DE TRES CRUCES ( +++ ) Ver Pag.34

ANESTESICO "A": PENTOBARSITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE  
PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO  
DE METOMIDATO.

TABLA No. 6

EFFECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y  
EL ANESTESICO "B": SOBRE EL REFLEJO CORNEAL.

ANESTESICO	TIEMPO (min)				
	30'	60'	90'	120'	
A	0	1	2	2	
B	0	0	1	1	

TOMANDO COMO REFERENCIA LA PRESENCIA DEL REFLEJO DENTRO  
DE LA CATEGORIA DE TRES CRUCES ( +++ ) Ver pag. 34

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE  
PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO  
DE METOHIDATO.

TABLA No. 7

EFFECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y  
EL ANESTESICO "B": SOBRE EL REFLEJO PLANTAR.

ANESTESICO	TIEMPO (min)				
		30'	60'	90'	120'
A		0	0	0	4
B		0	0	1	4

TOMANDO COMO REFERENCIA LA PRESENCIA DEL REFLEJO DENTRO  
DE LA CATEGORIA DE TRES CRUCES ( +++ ) Ver Pag.34

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE  
PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO  
DE METOMIDATO.

TABLA No. 8

ANALISIS ESTADISTICO DEL EFECTO DE LOS ANESTESICOS "A" Y "B"; SOBRE LOS REFLEJOS: PAREBRAL, CORNEAL, PLANTAR Y CUTANEO.

TIEMPO \ ANESTESICO			
	A	B	TOTAL
60 MINUTOS	9	5	14
90 ó 120 MINUTOS	21	13	34
T O T A L	30	18	48

$$\chi^2_{c=0.03} P(0.05)$$

$$(\chi^2_1=3.84 \quad P(0.05 \text{ para } g1))$$

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO DE METOMIDATO.

## EFECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y EL ANESTESICO "B".

## RELACION ENTRE FRECUENCIA CARDIACA Y TIEMPO (LAT/MIN.)

ANESTESICO "A"	CONTROL	30'++	45'	60'+++	75'	90'+++	105'	120'++	135'	150'	165'	180'
PROMEDIO	110.80	138.40	120.40	117.00	120.20	122.8	118.5	124.5	121.30	127.89	137.29	134.80
DESVIACION STANDARD	±15.30	±23.05	±16.62	±13.83	±19.58	±23.95	±14.20	±24.03	±23.93	±22.97	±35.81	±29.92
ERROR STANDARD	± 4.84	± 7.30	± 5.26	± 4.37	± 6.19	± 7.57	± 4.49	± 7.60	± 7.57	± 7.66	± 9.76	±13.38

ANESTESICO "B"	CONTROL	30'++	45'	60'+++	75'	90'+++	105'	120'++	135'	150'	165'	180'
PROMEDIO	118.00	110.5	79.67	80.56	84.33	86.44	88.33	93.63	98.88	101.67	97.75	88
DESVIACION STANDARD	±28.27	±18.67	±15.42	±11.88	± 7.62	±12.28	±14.36	±18.07	±18.85	±19.24	±23.67	± 1.41
ERROR STANDARD	± 8.94	± 5.91	± 5.14	± 3.96	± 2.54	± 4.09	± 4.79	± 6.39	± 6.66	± 7.86	±11.83	± 1.00

DATOS REPRESENTADOS COMO: EL PROMEDIO, DESVIACION STANDARD Y EL ERROR STANDARD DEL PROMEDIO.

(++) ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO ( $P < 0.01$ )

(+++ ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO ( $P < 0.001$ ))

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO DE METONIDATO.

EFFECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y EL ANESTESICO "B"  
 RELACION ENTRE FRECUENCIA RESPIRATORIA Y TIEMPO (RESP/MIN)

ANESTESICO "A"	CONTROL	30'	45'	60'++	75'	90'++	105'	120'++	135'	150'	165'	180'
PROMEDIO	20.02	17.0	12.6	12.5	13.8	13.0	13.2	13.5	14.0	15.0	14.86	14.0
DESVIACION STANDARD	± 3.01	± 4.25	± 4.25	± 3.34	± 6.66	± 6.06	± 5.85	± 5.50	± 4.67	± 5.36	± 4.85	± 5.66
ERROR STANDARD	± 0.95	± 1.33	± 1.34	± 1.06	± 2.11	± 1.91	± 1.85	± 1.74	± 1.48	± 1.79	± 1.83	± 2.53

ANESTESICO "B"	CONTROL	30'	45'	60'++	75'	90'++	105'	120'++	135'	150'	165'	180'
PROMEDIO	23.3	23.9	25.78	32.56	33.78	30.33	30.0	30.0	25.88	20.0	17.0	15.5
DESVIACION STANDARD	± 5.08	± 15.42	± 19.31	± 22.06	± 23.22	± 16.19	± 20.54	± 15.92	± 10.86	± 6.16	± 5.60	± 4.95
ERROR STANDARD	± 1.61	± 4.88	± 6.43	± 7.35	± 7.74	± 5.40	± 6.85	± 5.63	± 3.84	± 2.76	± 2.80	± 3.50

DATOS REPRESENTADOS COMO: EL PROMEDIO, DESVIACION STANDARD Y ERROR STANDARD DEL PROMEDIO

(++) ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO (P<0.01)

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO DE METOMIDATO.

## EFECTO COMPARATIVO ENTRE EL ANESTESICO "A" Y EL ANESTESICO "B".

## RELACION ENTRE TEMPERATURA Y TIEMPO (°C/MIN).

ANESTESICO "A"	CONTROL	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'
PROMEDIO	39.13	38.92	38.25	38.11	37.65	37.27	37.06	36.86	36.86	36.54	36.16	35.84
DESVIACION STANDARD	± 0.57	± 0.61	± 0.44	± 0.44	± 0.72	± 1.03	± 1.17	± 1.36	± 1.63	± 1.57	± 1.35	± 1.46
ERROR STANDARD	± 0.18	± 0.19	± 0.14	± 0.14	± 0.23	± 0.32	± 0.37	± 0.43	± 0.52	± 0.52	± 0.51	± 0.65

ANESTESICO "B"	CONTROL	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'
PROMEDIO	39.33	39.0	38.51	37.92	37.88	36.84	36.44	36.25	36.12	35.70	36.08	36.3
DESVIACION STANDARD	± 0.55	± 0.61	± 0.83	± 1.04	± 1.24	± 1.29	± 1.16	± 1.20	± 1.09	± 0.83	± 0.63	± 0.28
ERROR STANDARD	± 0.17	± 0.19	± 0.28	± 0.35	± 0.41	± 0.43	± 0.39	± 0.42	± 0.38	± 0.34	± 0.32	± 0.20

DATOS REPRESENTADOS COMO: EL PROMEDIO, DESVIACION STANDARD Y ERROR STANDARD DEL PROMEDIO.

ANESTESICO "A": PENTOBARBITAL SODICO.

ANESTESICO "B": COMBINACION DE CLORHIDRATO DE PROPIOPROMAZINA Y CLORHIDRATO DE METOMIDATO.

GRAFICO N°1

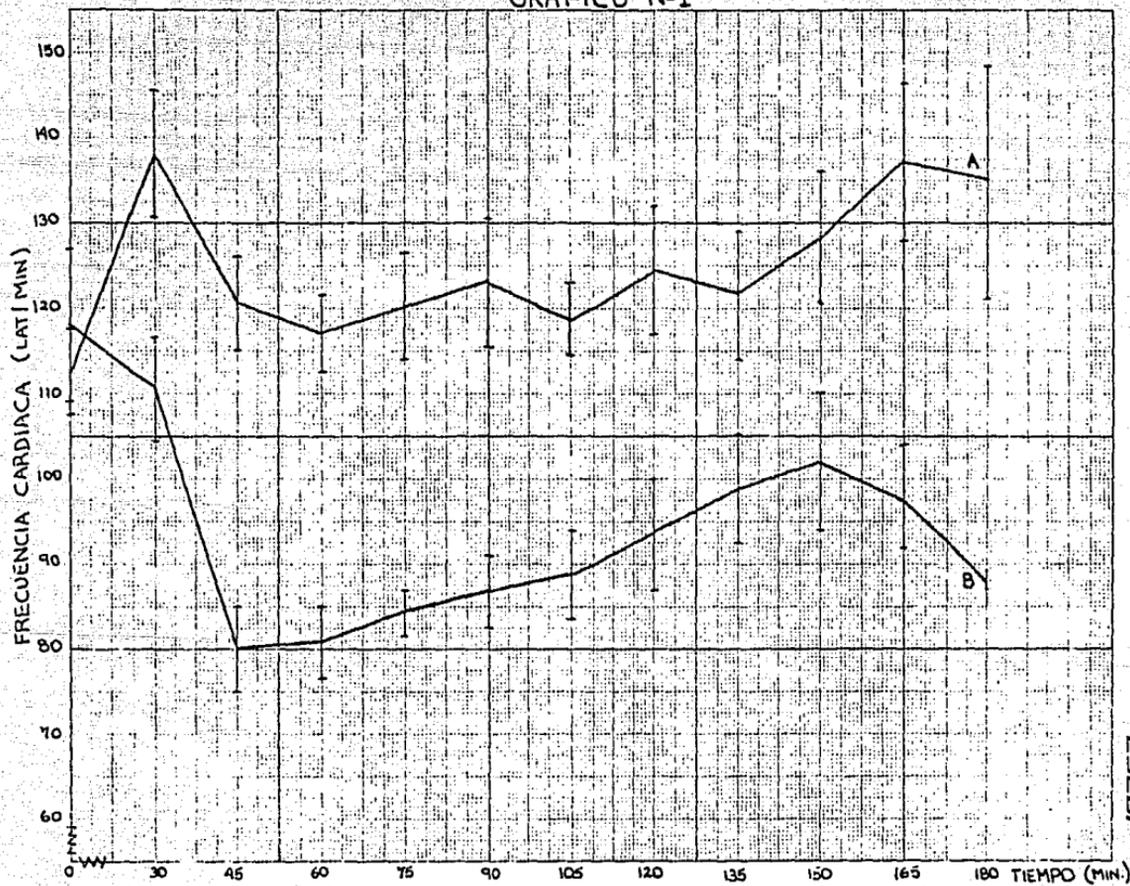


GRAFICO N°2

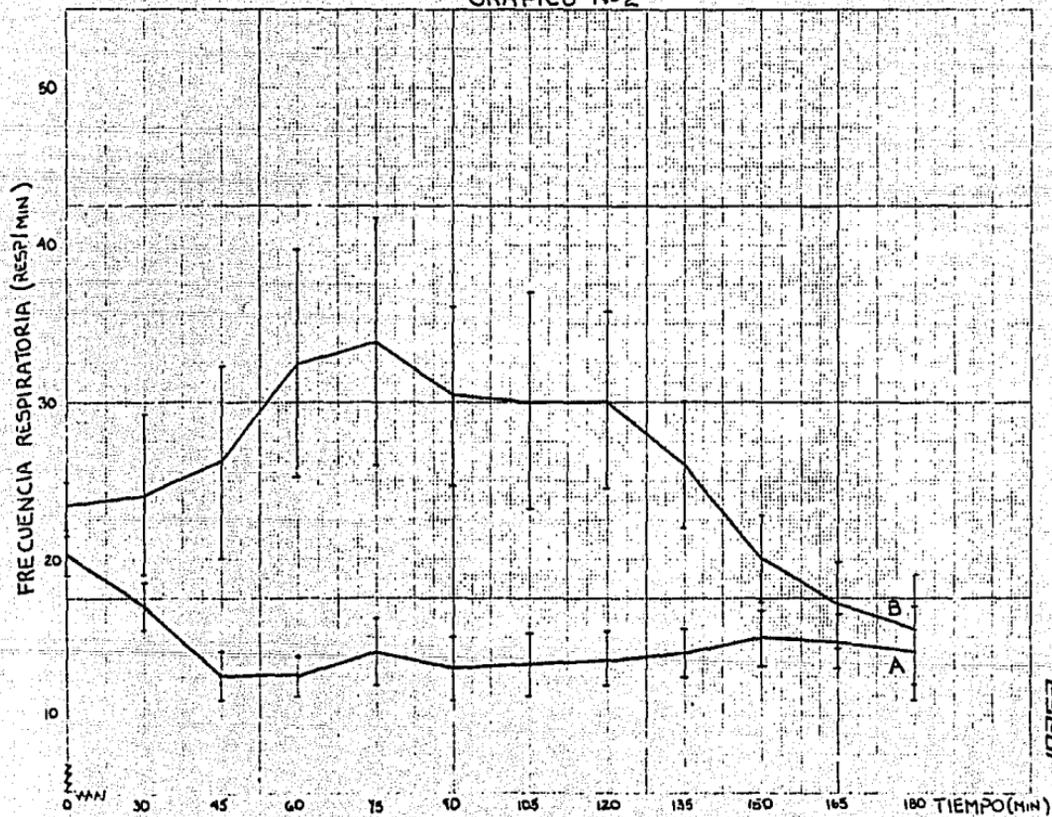
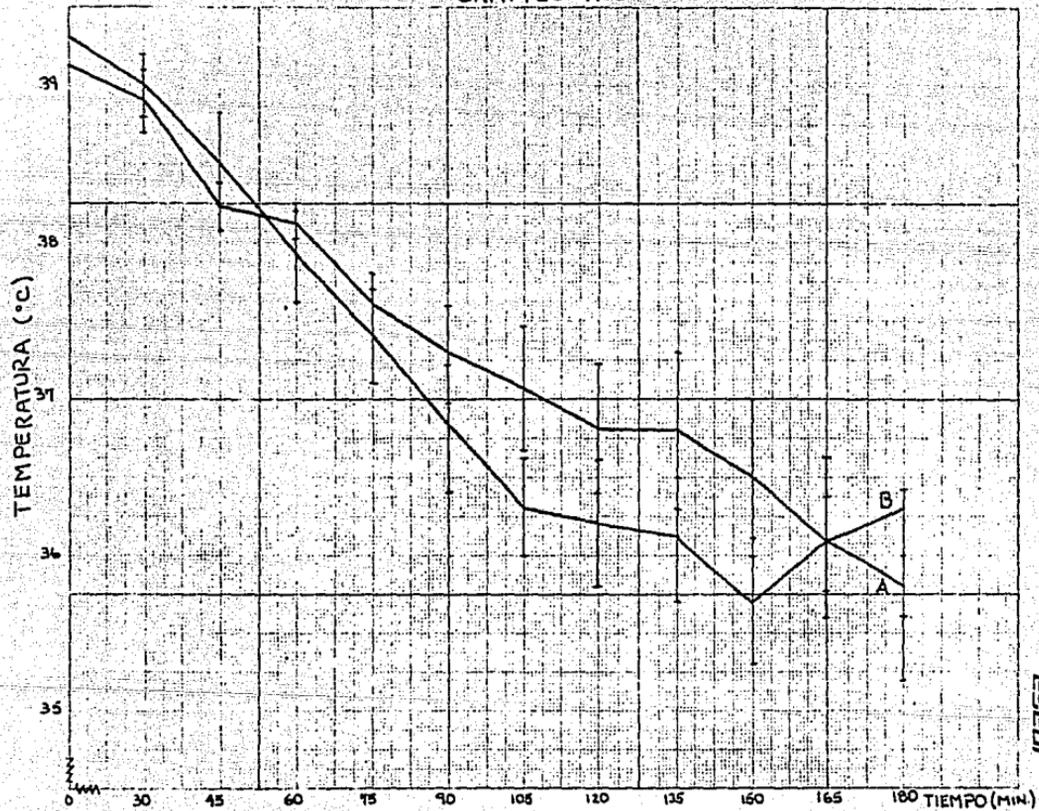


GRAFICO N°3



ipasa

## VII.- CONCLUSIONES .

Es interesante mencionar que el estudio adoleció de algunas fallas técnicas, y es honesto reconocer que fué difícil standarizar la técnica.

Sin embargo, el hecho de encontrar diferencias entre el efecto farmacológico de el Pentobarbital Sódico y la combinación de Clorhidrato de Propiopromazina y Clorhidrato de Metomidato, diferencias que fueron algunas veces muy significativas estadísticamente (  $P < 0.001$ ), nos induce a replantearnos nuevas hipótesis de trabajo, en el sentido de clarificar las ventajas y desventajas de la combinación.

Como dato informativo; al finalizar el presente trabajo se realizaron tres intervenciones quirúrgicas: Vasectomía, Gastrotomía y Ovariohisterectomía; sin terminar las dos últimas, ya que se observó deficiencia en la analgesia producida por esta combinación, pues en las tres hubo sensibilidad en mayor ó menor grado.

Por lo tanto el uso de estos fármacos nos lleva a pensar, que la combinación del Clorhidrato de Propiopromazina y el Clorhidrato de Metomidato no nos proporciona una ventaja adecuada sobre el Pentobarbital Sódico.

## VIII.- BIBLIOGRAFIA .

- 1.- W. Erhardt et al.  
Neuroleptoanalgesia in the dog with Fluanison-Fentanyl-Atropin and Metomidate.  
Institut für Experimentelle Chirurgie, Ismaningerstrasse 22, 8000 München 80, Deutschland.  
Proceeding 6th world congress world small animal veterinary Assoc. Voorjaarsdagen 1977.- Amsterdam, The Netherlands, april 21-24, p. 73-74.
- 2.- V. Roztocil, L. Nemecek, J. Pavlica.  
The combination of Chlorpromazin and Metomidate, for general anaesthesia in the dog.  
Department of Surgery, Orthopaedics and Roentgenology, Univ.  
Received february 15, 1972.
- 3.- C. Niemegeers.  
Pharmacology of R-7315 (Metomidate), a short acting hypnotic.  
Instituto Chinoín A.C. 1984.- Comunicación no publicada.
- 4.- L. Lassoie.  
Annales de Medicine Veterinaire.  
Anesthesie du chien et du chat.  
Fascicule VIII, 1971.- Cureghem, L'Union Syndicales veterinaire.- Belge.- 13 de junio de 1971.
- 5.- Víctor O. Fuentes.  
Farmacología Veterinaria.  
Nueva Editorial Interamericana, 1a. edición en Español.  
1985.- México.
- 6.- Litter Manuel.  
Farmacología experimental y clínica.  
Editorial El Ateneo, 6a edición, 1980.- Argentina.
- 7.- Alfonso Alexander  
Técnica Quirúrgica en animales y temas de Terapéutica Quirúrgica.

- gica  
 Editorial Interamericana, 4a. edición, 1981.- México
- 8.- Goodman y Gilman.  
 Las bases Farmacológicas de la Terapéutica.  
 Editorial Médica Panamericana, 6a edición, 1981.- México
- 9.- Chávez Espinoza Francisco.  
 Neuroleptoanalgesia.- Tesis para Médico Cirujano.  
 Universidad de Guanajuato, Escuela de Medicina.  
 León, Guanajuato.- 1970 México.
- 10.- L. Meyer Jones, Nicolas H. Booth.  
 Veterinary Pharmacology and Therapeutics.  
 4a edición, Iowa State, University press, 1977.- U.S.A.
- 11.- Wright John George.- Traducción Abad Gabin.  
 Anestesia y Analgesia Veterinaria.  
 Editorial Acribia, 2a edición, 1970.- España
- 12.- Javier Froylán Lazcano Reyes  
 Experimentación sobre el uso del neuroléptico Azaperona como  
 coadyuvante de la anestesia con Barbitúricos.  
 Tesis para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista.  
 FES-Cuautitlán, 1a. edición, 1983.- México.
- 13.- Merck et al.  
 Manual de Veterinaria.  
 Edición realizada por la Upome.  
 FES-Cuautitlán, la edición, 1983.- México.
- 14.- Diccionario Médico-Biológico University.  
 Editorial Interamericana.- México 1980
- 15.- Heiblum, F.M.- Principios básicos de Cirugía, en pequeñas especies.- Tesis de Licenciatura.- FES-C, UNAM.- México 1984.
- 16.- Janssen Pharmaceutica: Instructivo confidencial para uso exclusivo de los señores representantes de la División Veterinaria Chinoin.- Stressnil e Hypnodil.- (sin fecha de publicación).

- 17.- Additive and Non-additive effects of mixtures of short-acting intravenous anaesthetic agents and their significance for theories of anaesthesia.  
C.D. Richards, Ann E. White.  
Br. J. Pharmac. (1981) 74, 161-170.
- 18.- Susan E. Judge & J. Norman.  
The action of General Anaesthetics on Acetylcholine induced inhibition in the Central Nervous System of Helix.  
Br. J. Pharmac. (1982), 75, 353-357.
- 19.- D. J. De Wildt, F.C. Hillen, A. G. Rauws & B. Sangster.  
Etomidate-anaesthesia, with and without fentanyl, compared with urethane-anaesthesia in the rat.  
Br. J. Pharmac. (1983), 79, 461-469.
- 20.- Steel/Torne.  
Principios y Procedimientos de Bioestadística.  
2a. edición; Editorial McGraw Hill, 1985.- Colombia.
- 21.- W. R. Kelly.  
Diagnóstico Clínico Veterinario.  
2a edición; Compañía Editorial Continental S.A., 1976.- España
- 22.- W.C. Bowman, M.J. Rand  
Farmacología.- Bases Bioquímicas y Patológicas.  
Aplicaciones Clínicas.  
2a. edición; Nueva Editorial Interamericana, 1984.- México D.F.
- 23.- Goth Andrés.  
Farmacología Médica  
Principios y Conceptos.  
6a edición; Editorial Interamericana, 1977.- México D.F.