

COMPARACIÓN DE DIFERENTES VARIABLES EN PACIENTES QUIRÚRGICOS UTILIZANDO PROPOFOL-DIAZEPAM-KETAMINA O PROPOFOL-DIAZEPAM-REMIFENTANIL COMO PROTOCOLO ANESTÉSICO EN CANINOS.

COMPARISON OF DIFFERENT SURGICAL PATIENTS VARIABLES USING PROPOFOL-DIAZEPAM-KETAMINE OR PROPOFOL-DIAZEPAM REMIFENTANIL AS ANESTHETIC PROTOCOL IN DOGS.

Paul Martínez Osorio¹, Maria Isabel Vasquez Sadler², Esteban Jaramillo Villa³.

Recibido el 21 de mayo de 2009 y aceptado el 20 de noviembre de 2009

Resumen

En la búsqueda de alternativas anestésicas que tengan un período corto de recuperación y menores efectos deletéreos en los pacientes caninos, se propone el protocolo Diazepam-propofol-remifentanil como alternativa al protocolo ya utilizado de ketamina-diazepam. A 21 perras sometidas a ovariectomía electiva se les asignó aleatoriamente uno de dos protocolos anestésicos así: Grupo R Diazepam-propofol-remifentanil (n:10) y grupo K Diazepam-propofol-ketamina (n:11). Todos los pacientes fueron intubados y se les midió Presión arterial (PA), temperatura esofágica (Temp), frecuencia cardíaca (FC), pulso oximetría (PSO2), nivel de dióxido de carbono en la expiración (CO2), tiempo de llenado capilar (LL), el tiempo de duración anestésica (Dur.), el tiempo entre el fin de la cirugía y la aparición del reflejo tusígeno (Tusig.) y el tiempo entre el fin de la cirugía y la aparición de movimiento espontáneo (Mov). **Resultados:** PA grupo R: 98,4 y grupo K: 85,4; **Temp:** grupo R: 36,8 y grupo K: 36,2; **FC:** grupo R: 92,3 y grupo K: 141,5; **PSO2:** grupo R: 96,9 % y grupo K: 96,3 %; **CO2** grupo R: 28,1 **mmHg** y grupo K: 25,8 **mmHg**; LL: grupo R: 1,2 min. y grupo K: 1,1 min; **Dur:** grupo R: 38,6 min. y grupo K: 38,7 min.; **Tusig:** grupo R: 8,7 y grupo K: 4,0; **Mov:** grupo R: 6,6 y grupo K: 6,5. Se observaron diferencias estadísticas significativas en FC y en Tusig.

Palabras clave

Anestesia, ketamina, remifentanil, perro, reflejo tusígeno

Abstract

In the search for new alternative anesthetics with a short recovery period and less deleterious effects on canine patients, we propose the protocol Diazepam-propofol-remifentanil as an alternative to the protocol ketamine-diazepam. A selection of 21 bitches undergoing elective ovariohysterectomy were randomly assigned in one of two anesthetic protocols as follows: Group R Diazepam-propofol-remifentanil (n = 10) and group K Diazepam-propofol-ketamine (n: 11). All patients were intubated and were measured blood pressure (BP), esophageal temperature (Temp), heart rate (HR), pulse oximetry (PSO2), level of carbon dioxide expiration (CO2), capillary refill time (LL), the duration of anesthesia (Dur.), the time between the end of surgery and the onset of the cough reflex (Tusig.) and the time between the end of surgery and the onset of spontaneous movement (Mov). Results: PA group R: 98.4 and K group: 85.4, Temp: group A: 36.8 and K group: 36.2, CF: group A: 92.3 and Group K: 141.5; PSO2 : group A: 96.9% and group K: 96.3%, CO 2 R group: 28.1 mm Hg and K group and 25.8 mmHg, LL: group A: 1.2 min.and Group K: 1.1 min; Dur: group A: 38.6 min. and group K: 38.7 min.; Tusig: group A: 8.7 and group K 4.0; Mob: group A: 6.6 to Group K: 6.5. Statistically significant differences were found in FC and Tusig.

¹Universidad Ces, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, grupo de investigación en ciencias animales (Inca-Ces), Médico Veterinario, pmartinez@ces.edu.co.

²Universidad Ces, Facultad de Medicina, Anestesióloga, miv1205@gmail.com.

³Universidad Ces, Facultad de medicina veterinaria y zootecnia, Estudiante de pregrado, estebanjaramillo55@msn.com.

Key words

Anesthesia, Ketamine, remifentanil, dog, cough reflex.

Introducción

El rápido metabolismo plasmático del remifentanil junto con su potencia analgésica y sedante lo convierten en una gran alternativa anestésica permitiendo rápidas recuperaciones y menores exigencias orgánicas y compararlo con la ketamina (fármaco muy utilizado en medicina veterinaria) permite evaluar desde el punto de vista práctico las verdaderas ventajas o desventajas de incluir una nueva opción en el arsenal farmacológico.

La evaluación de los parámetros comunes durante un procedimiento anestésico refleja en alguna medida el grado de bienestar del paciente y el comportamiento de los fármacos utilizados para la anestesia, y de la misma manera conocer el tiempo de aparición del reflejo tusígeno de acuerdo a los fármacos administrados permite pronosticar en algún grado el comportamiento de los pacientes disminuyendo las complicaciones en la recuperación anestésica.

Materiales y métodos

Los 21 pacientes muestreados fueron perras ingresadas al Centro de Veterinaria y Zootecnia de la universidad CES (Envigado, Colombia) para procedimiento de esterilización por medio de ovariectomía y con acceso quirúrgico ventral tradicional. Además de la firma del consentimiento informado por parte de los propietarios, los pacientes debían tener clasificación ASA I, con exámenes prequirúrgicos (Hemograma, Alt, Creatinina, BUN) dentro de los valores normales, debían ser de comportamiento tranquilo de modo que permitieran ser preparados para la cirugía (aplicación de electrodos para electrocardiograma, rasuración, colocación de cateter) sin requerir sedantes diferentes al protocolo establecido.

La asignación del tratamiento se realizó por medio de aleatorización simple con el programa epiinfo 2000, distribuyendo los pacientes en los dos grupos de tratamiento según su orden de llegada. Los pacientes entraban al quirófano sin influencia de ningún tipo de fármaco pero con cateterización de al menos una de las dos venas cefálicas.

Una vez conectadas las derivaciones del electrocardiograma y realizado el examen físico por parte del anestesiólogo se procedió a aplicar solo por vía intravenosa los fármacos así:

Atropina: 0.01 mg/Kg
Diazepam : 0.2 mg/Kg

Se esperó alrededor de 3 minutos y se procedió a aplicar el propofol muy lentamente en una dosis de 6 mg/kg. Una vez profundizado el paciente se procedió a intubarlo con sondas endotraqueales con manguito inflable con tamaño variable de acuerdo al tamaño del paciente y siempre a criterio del anestesiólogo.

Pasados alrededor de 2 minutos de la aplicación del propofol se mantuvo la profundidad anestésica requerida para el procedimiento quirúrgico con uno de los dos protocolos así:

Grupo 1 (R) :

Remifentanil en infusión: Dosis de carga de 0.5 μ g/kg/min. Durante 3 minutos, luego de estos 3 minutos una dosis de mantenimiento de 0.25 μ g/kg/min.

Propofol en infusión: Solo dosis de mantenimiento de 0.2 mg/Kg/min.

Cuando el cirujano avisaba del fin de la cirugía se detenían ambas infusiones.

Grupo 2 (K):

Ketamina como dosis de carga y bolos de 5 mg/Kg, en dosis a efecto, según el criterio del anestesiólogo.

Una vez el paciente fue conectado al monitor se inició la toma de datos :

Frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial no invasiva (PANI), saturación de oxígeno en sangre (SPO₂), concentración de CO₂ en la espiración, temperatura corporal (T) y tiempo de llenado capilar por parte del auxiliar recaudándolos cada 5 minutos en una hoja de datos de Excel (Anexo 1) preparada para no requerir información de nadie más y así no recibir influencia ni opinión.

La medición se realizó por medio del monitor multiparámetros Datex/Ohmeda 400.

Todos los pacientes una vez anestesiados recibieron dipirona (28 mg/Kg), meloxicam (0.2 mg/Kg) y cefalotina (20 mg/kg) todos vía intravenosa.

Se anotó la hora de fin de la cirugía, el momento en presentar movimiento espontáneo y la aparición del reflejo tusígeno.

Las comparaciones de las variables medidas en los dos grupos se efectuaron mediante la prueba t de Student, para muestras independientes, utilizando el paquete estadístico STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). En cada comparación se chequeó la homoscedasticidad de las varianzas de las variables. Las pruebas se consideraron significativas cuando la probabilidad p fue menor de 0.05.

Para determinar la homogeneidad de los dos grupos en cuanto al peso y la edad se realizó una prueba de comparación de medias (ver tabla 1).

Resultados

Al grupo R se asignaron aleatoriamente 10 pacientes, mientras que al grupo K se asignaron 11 pacientes.

Tabla 1. Prueba de homogeneidad. Evaluación de las diferencias entre los grupos con relación al peso y la edad.

	Grupo R			Grupo K			
	Media	DE	N	Media	DE	n	p
Edad (meses)	34.6	26.4	10	35.0	21.5	11	0.5
Peso (kg)	11.8	12.3	10	8.6	8.1	11	0.21

Tabla 2. Estadísticas de los datos obtenidos durante el proceso quirúrgico y anestésico.

					Grupo R			Grupo K				
				Media	DE	n	Media	DE	n	t - Student	p	
Presion Arterial (mmHg)				69,0	12,7	10	85,4	14,2	4	2,12	0,055	
Temperatura (°C)				36,8	0,9	10	36,2	0,7	10	1,58	0,132	
Frecuencia cardíaca (pulsos por minuto)				92,4	16,9	10	141,5	31,3	11	4,41	0,0003	
Frecuencia respiratoria	(Respiraciones por minuto)			20,4	6,5	10	28,7	22,1	11	1,15	0,266	
Saturación de oxígeno (%)				97,0	0,86	10	96,4	2,03	11	0,83	0,407	
Concentración de CO2 (mmHg)				28,2	6,3	9	25,9	3,9	11	0,99	0,334	
Tiempo de llenado capilar (minutos)				1,2	0,34	10	1,2	0,31	11	0,096	0,924	
Duración anestésica (minutos)				38,6	11,3	10	38,7	17,4	11	0,02	0,984	
Tiempo entre fin cirugía y recuperación del reflejo tusígeno (minutos)				8,7	6,4	10	4,0	3,0	11	2,19	0,042	
Tiempo entre fin cirugía y movimiento espontáneo (minutos)				6,6	2,8	8	6,5	3,8	10	0,08	0,939	

Comparación de grupos con la prueba t de Student, poder del estudio: 0.47 Media: media aritmética, DE: desviación estándar, n: tamaño de la muestra
Grupo R: protocolo propofol-diazepam-remifentanil
Grupo K: protocolo propofol-diazepam-ketamina

En la prueba de homogeneidad de los grupos no se halló diferencias significativas en el peso (Kg, $p=0.49$), ni en la edad de los pacientes (Meses, $p=0.97$), (Tabla 1).

La edad promedio para el grupo R fue de 36.6 meses mientras que para el grupo K fue de 35.0 meses mostrando una distribución homogénea para ambos grupos (Tabla 2, $p < 0.05$).

En el grupo R el peso promedio fue de 11.9 Kg y para el grupo K de 8.7 Kg pero estadísticamente no se presentó diferencia entre los dos grupos (Tabla 2, $P < 0.05$).

La presión arterial para el grupo R (Tratamiento con remifentanil) tuvo una media de 69.9 mmHg y del grupo K de 85,4 mmHg pero la diferencia entre los dos grupos no fue significativa estadísticamente (Tabla 2, $P < 0.05$).

La temperatura corporal presentó una diferencia de medias de 36.8 °C en el grupo R y 36.2 °C en el grupo K, y no hubo diferencia estadística significativa (Tabla 2, $P < 0.05$).

En el grupo R la frecuencia cardíaca presentó una media de 92.3 pulsos por minuto (bpm) comparado con el grupo K de 141.5 (bpm) donde se halló una diferencia significativa (Tabla 2, $p<0.05$).

En cuanto a la saturación de oxígeno sanguíneo obtenida por pulso oximetría el promedio para el grupo R fue de 96.9 % mientras que para K fue de 96.3 % sin diferencias estadísticas (Tabla 2, $P < 0.05$).

Los resultados para la presión de CO₂ a nivel de la espiración fueron de 28.18 mmHg para el grupo R y el promedio del grupo K fue de 25.8 mmHg sin diferencias significativas estadísticamente ($P < 0.05$).

En cuanto al tiempo para recuperar el llenado capilar no hubo diferencias significativas entre R y K con promedios de 1.2 y 1.1 segundos respectivamente ($P < 0.05$).

La duración de los procesos anestésicos duraron en promedio 38.6 minutos en el grupo R y 38.7 en el grupo K y sin diferencias estadísticas ($P < 0.05$).

El tiempo transcurrido entre la finalización de la cirugía y la aparición del reflejo tusígeno causado por el tubo endotraqueal fue en promedio para el grupo R de 8.7 minutos y para el grupo K de 4 minutos mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

El tiempo transcurrido entre la finalización de la cirugía y el movimiento espontáneo del paciente fue en promedio 6.6 minutos para el grupo R y 6.5 minutos para el grupo K sin diferencia significativa estadísticamente (Tabla 2, $P < 0.05$).

Discusión

El análisis de la homogeneidad de los grupos nos mostró que no existía mucha diferencia entre R y K, basados en la edad y el peso, lo cual es muy importante dada la posible variación del nivel metabólico en las perras.

Presión Arterial: Aunque estadísticamente no hubo diferencia entre los protocolos R y K (68.9 y 85.4 mmHg respectivamente), la cual se puede explicar por la dispersión de los datos, clínicamente si es relevante esta diferencia pues una variación de 16.5 mmHg por debajo del promedio en la presión arterial es de importancia para el anesthesiólogo. Estos resultados son comprensibles si analizamos el comportamiento mimético simpático de la ketamina en el corazón ^(16, 5, 7).

Frecuencia cardíaca: La diferencia de la frecuencia cardíaca puede también ser explicada por la acción de la ketamina sobre el corazón ^(16, 5, 7) pero la potencia analgésica del opioide también debe ser tenida en cuenta como una causa de estabilidad cardíaca ⁽⁵⁾.

Los valores de saturación de la hemoglobina con oxígeno y el tiempo de llenado capilar fueron normales y muy similares para ambos grupos; y en cuanto a la concentración de CO₂ expirado, tampoco hubo diferencias estadísticas mostrando estabilidad respiratoria y buen intercambio gaseoso ^(18, 12, 7).

La duración de los procesos quirúrgicos arrojaron promedios muy similares en ambos grupos (R: 38.6 min, y K: 38.7), pero en general se puede asumir que la repetición de las dosis de ketamina genera acumulación del fármaco y sus metabolitos aumentando el tiempo de sus efectos, situación que no sucede con el remifentanil dado su rápido metabolismo plasmático ^(5, 18, 8, 6).

El tiempo transcurrido entre la finalización de la cirugía y la aparición del reflejo tusígeno tuvo diferencias

significativas entre los dos grupos, siendo el grupo R (6.6 min.) el de mayor valor y el protocolo K (4 min. en promedio) el menor. Aunque se espera que los efectos de la ketamina sean mas prolongados por la acumulacion de sus metabolitos debido a la aplicación de dosis repetidas, la tolerancia al tubo endotraqueal es inferior por su menor capacidad de abolir los reflejos de la via aérea ^(12, 7). Por el contrario el remifentanil aumenta la tolerancia a los estímulos en la vía aérea ⁽⁵⁾.

La duración entre la finalización de la cirugía y la aparición del movimiento espontáneo fue en promedio de 6.6 min. para el grupo R, mientras que para el grupo K fue de 6.5 minutos lo cual no representó una diferencia significativa en el análisis estadístico y puede ser explicable por las características de ambos fármacos dado que la ketamina genera en los caninos espasticidad muscular generalizada y poca analgesia visceral ^(16, 5) y el remifentanil presenta un rápido metabolismo plasmático que permitiría acelerar la finalización de la sedación y también de la analgesia ⁽²¹⁾.

Conclusiones

La gran variedad de razas y tamaños en los pacientes veterinarios genera muchas diferencias en cuanto al metabolismo basal y sus reacciones a los diferentes fármacos. Establecer una dosis por kilo de peso vivo mínima de un fármaco que cumpla el objetivo en todas las razas y edades es difícil o clinicamente imposible, más aun cuando son protocolos que combinan diferentes anestésicos. Es la experiencia en el manejo de las dosis estandarizadas lo que permite aprovechar las diferencias de los protocolos establecidos y así aumentar la seguridad para nuestros pacientes.

La presión arterial es un indicador importante del nivel de depresión del paciente y sus variaciones pueden orientar al anestesiólogo sobre el nivel de analgesia o de superficialidad del paciente, aunque estadísticamente no hubo diferencia entre los dos grupos, en la práctica clínica una presión arterial media levemente elevada (grupo K) puede ayudar a un paciente hipovolémico o afectar un paciente glaucomatoso y por el contrario niveles más bajos pero con tendencia estable (grupo R) pueden representar buena analgesia.

Dado que la ketamina eleva la frecuencia cardíaca, es difícil valorar en los pacientes del grupo K,

este parámetro como manifestación del dolor ^(16, 5, 7). Por el contrario el remifentanil, puede causar bradicardias por estímulo del núcleo vagal medular ^(16, 2, 17).

Los protocolos con propofol-Ketamina o propofol-remifentanil no afectan directamente la saturación de oxígeno de la hemoglobina a excepción de depresión respiratoria que ambos causan y por la cual todos los pacientes bajo estos protocolos deben ser intubados para garantizar una ventilación apropiada con la ayuda de ventilación asistida ^(18, 1).

La duración de los procesos quirúrgicos es una limitante en el uso de la ketamina y aunque en este estudio no hay datos del tiempo de recuperación completo del paciente por la dificultad para determinar este punto en un paciente animal, si se puede decir que los procedimientos con más de 15 ó 20 minutos de duración pueden presentar mucho más tiempo en la recuperación total de las funciones físicas y cognitivas de los pacientes anestesiados con ketamina, mientras que en los protocolos con remifentanil la ausencia de acumulación permite pronosticar la desaparición de los signos de depresión anestésica y sedante en alrededor de 7 minutos ^(16, 5, 18, 8).

La medición del tiempo de aparición del reflejo tusígeno como un parámetro de conciencia en este estudio arrojó dos importantes observaciones que sirven de experiencia en la práctica anestésica diaria. La primera es la confirmación de que los pacientes anestesiados con ketamina rápidamente recuperan el reflejo tusígeno lo cual está de acuerdo con la literatura ^(12, 7), pero la recuperación total de la conciencia puede ser muy variada (hasta horas después de la última dosis) lo cual depende mucho del metabolismo del paciente y las dosis repetidas del anestésico en cuestión). La segunda observación importante es que la duración para la aparición del reflejo tusígeno en los pacientes anestesiados con remifentanil fue mucho mayor que el tiempo para presentar movimiento, dicho de otra manera, los pacientes anestesiados con remifentanil movieron alguna parte de su cuerpo antes de toser por la presencia del tubo, y aun más, muchos de ellos se incorporaron o se posicionaron esternalmente sin manifestar incomodidad por la existencia de un tubo endotraqueal; esto nos abre muchas posibilidades en el manejo de la vía aérea

en los caninos cuando necesitamos mantener esta vía permeable más allá del tiempo quirúrgico y con el paciente despierto pero sedado.

Es importante anotar que a pesar de que la literatura reporta alto riesgo de apnea en los pacientes tratados con remifentanil, durante el estudio no se presentó esta complicación y los pacientes recuperaban rápidamente la ventilación espontánea una vez eran desconectados del sistema de ventilación.

El hecho de que no existiera diferencia en el tiempo para la aparición del movimiento no garantiza

la recuperación de la conciencia pues aunque el movimiento de un paciente anestesiado signifique un estado de superficialidad anestésica, no obliga a pensar en un movimiento de carácter consciente pues sabemos que la ketamina genera espasticidad generalizada y actividad epileptiforme de origen límbica.

Agradecimientos

A todos aquellos que creen en la anestesia veterinaria como un pilar del desarrollo profesional en bienestar de nuestro pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams HR. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8° ed. Iowa state university press. 2001. 237-9.
2. Allweiler, S., Brodhlet, D., Borer K., Hammond R., Alibhai, H. The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil in dogs. *veterinary anaesthesia and analgesia*. 2007;9;7.
3. Barash, PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anaesthesia. Fifth edition. Editorial Lippincott Williams and Wilins. Philadelphia, 2006. 235-236
4. Birchard SJ. Manual clínico de pequeñas especies. Mc Graw – Hill. Editorial. México, 1996. 18.
5. Botana LM, Landoni F, Jiménez, T. Farmacología y terapéutica veterinaria. Mc Graw-Hill. Edit. España, 2002. 169-181.
6. Fusellier M, Desfontis JC, Madec S, Gautier F, Debailleul M, Gogny M. Influence of three anesthetic protocols on glomerular filtration rate in dogs. *American Journal Veterinary*. 2007, Aug; 68 (8): 807-811.
7. Hofmeister E, Mosunic C, Torres B, Ralph A, Moore P, Read M. Effects of ketamine, Diazepam, and their combination on Intraocular pressures in clinically normal dogs. *American Journal Veterinary*. 2006 Jul;67(7):1136-9.
8. Hogue C W. A multicenter evaluation of total intravenous anaesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth. Anal.* 1996;83; 279-285.
9. Ko JC, Payton M, White A, Galloway D, Alison G, David S, Inoue T. Effects of intravenous diazepam or microdose medetomine on propofol-induced sedation in dogs. *Journal of American Hospital association*. 2006 Jan-feb;42(1):18-27.
10. Lake AP, Williams EG. ASA classification and perioperative variables: Graded anaesthesia score?. *British journal of anaesthesia*. 1996. 77(2); 217-222.
11. Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsivant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia*. 2004 Oct;45(10):1228-39.
12. Luna S, Cassu R, Castro G, Teixeira Neto F, Silva Júnior J., Lopes M. Effects of four anaesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies born by caesarean section. *Veterinary Records*. 2004 Mar 27; 154 (13):387-389.
13. Maddison HE, Page SW, Church D. Farmacología clínica en pequeños animales. Editorial Interamerica. Buenos Aires , 2004. 94-96.
14. McKelvey D. Wayne HK. Manual de anesthesia y analgesia veterinaria. 3ª ed. Barcelona, 2003. 144-145.
15. Michelsen LG, Salmenperä M, Hug C, Szlam F, Vandermeer D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology*. Apr. 84 (4), 1996, 865-872.
16. Muir W. Handbook of Veterinary Anesthesia. Fourth Edition. Ed. Mosby. U.S.A. 2007. 160-163.

17. Murrell J, Van Notten R, Hellebrekers L. Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *Veterinary records*. Jun. 2005; 156 (25): 804-808.
18. Otero PE. Dolor, evaluación y tratamiento en pequeños animales. Intermédica Editorial. Buenos Aires. 2004. 93-8.
19. Ozkose Z, Yalcin CO, Tuncer B, Tufekcioglu S, Yardim S. Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanil versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA). *Clinic Anesthesia*. Mayo, 14(3):161-168.
20. Redondo JI, Gómez RJ, Dominguez JM, Santisteban JM. Propofol or thiopentone as induction agents in romifidine-sedated and halothane-N₂O-anesthetized dogs: a preliminary study. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 2000 Oct; 64(4): 249–253.
21. Rowbotham DJ, Peacock JM, Jones RM, Speedy HM, Sneyd JR, Morris RW, Nolan JP, Jolliffe D, Lang G. Comparison of remifentanil in combination with isoflurane or propofol for short-stay surgical procedures. *British Journal of anaesthesia*. 1998; 80: 752-755.
22. Santos G, Hatschbach E, Mattos JE, Massone F. Parametric evaluation of methotrimeprazine-midazolam-ketamine and methotrimeprazine-midazolam-ketamine-xylazine combination in dogs. *Acta Cir Bras*. 2006 Sep-Oct; 21(5):304-309.
23. Seymour C, Gleed R. Manual of small animal anaesthesia and analgesia. British small animal veterinary association. United Kingdom, 1999, 99-108.
24. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines and information technology Unit. Guideline on good clinical practices. CMVP/VICH/595/98. London, 4 July 2000.1-27.