

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Efecto analgésico postquirúrgico de la infusión Ketamina – Lidocaína (KL) y de la infusión Ketamina – Lidocaína – Maropitant (KLM) en caninos: estudio ciego, ensayo clínico comparativo, aleatorizado.

Artículo Académico

Paulina Fernanda Larrea Ramírez

Medicina Veterinaria

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico Veterinario

Quito, 13 de diciembre de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Efecto analgésico postquirúrgico de la infusión Ketamina – Lidocaína (KL) y de
la infusión Ketamina – Lidocaína – Maropitant (KLM) en caninos: estudio
ciego, ensayo clínico comparativo, aleatorizado.**

Paulina Fernanda Larrea Ramírez

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Juan Sebastián Galecio Naranjo, MV.,
MSc.

Firma del profesor

Quito, 13 de diciembre de 2017

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Paulina Fernanda Larrea Ramírez

Código: 00111916

Cédula de Identidad: 1722219845

Lugar y fecha: Quito, 13 de diciembre de 2017

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios por haberme permitido llegar a este momento tan importante de mi formación profesional. A mi madre, por ser el pilar más importante para cumplir mis metas, quien ha sabido brindarme el apoyo incondicional y la motivación a lo largo de mi vida, pero más que nada, por su amor. A mi padre quien ha sabido guiarme con sus consejos en este arduo camino para culminar mi carrera, por el valor mostrado para salir adelante y por su cariño. A mis hermanos por enseñarme a sobrellevar los momentos difíciles juntos, por el respaldo y confianza que me han brindado. A mis profesores, gracias por su tiempo, así como la sabiduría que supieron transmitirme en el desarrollo de mi formación profesional.

RESUMEN

En este estudio se compara el efecto analgésico postquirúrgico entre la infusión de Ketamina – Lidocaína (KL) y la infusión de Ketamina – Lidocaína – Maropitant (KLM) en 40 caninos sometidos a cuatro procedimientos quirúrgicos de alta complejidad. Se realiza una medición del grado de dolor durante el período postquirúrgico mediante la Escala de Melbourne y se comparan ambos grupos. Durante las ocho primeras horas de evaluación se observa que la tendencia en cuanto a la percepción del dolor en el grupo Ketamina-Lidocaína-Maropitant es inferior al grupo de Ketamina-Lidocaína. Sin embargo, entre la octava y doceava hora de evaluación ambos grupos presentaron valores similares. Los datos analizados sugieren que los antagonistas del receptor NK-1 juegan un papel importante en el manejo del dolor y por lo tanto el Citrato de Maropitant genera un mejor efecto analgésico en los pacientes bajo este manejo farmacológico.

Palabras Clave: Receptor de Neuroquinina-1, maropitant, escala de Melbourne, analgesia multimodal, infusión.

ABSTRACT

This study compares the postoperative analgesic effects between the infusion of Ketamine - Lidocaine (KL) and the infusion of Ketamine - Lidocaine - Maropitant (KLM) in 40 canines submitted to four high complexity surgical procedures. A measurement of the degree of pain during the postoperative period was made using the Melbourne Scale and both groups were compared. During the first eight hours of evaluation, the tendency in the perception of pain in the Ketamine-Lidocaine-Maropitant group is lower than the Ketamine-Lidocaine group. However, between the eighth and twelfth hour of evaluation both groups presented similar values. The data analyzed suggest that NK-1 receptor antagonists play an important role in pain management and therefore Maropitant Citrate generates a better analgesic effect in patients under this pharmacological management.

Key words: Neurokinin-1 receptor, maropitant, Melbourne scale, multimodal analgesia, infusion.

Efecto analgésico postquirúrgico de la infusión Ketamina – Lidocaína (KL) y de la infusión Ketamina – Lidocaína – Maropitant (KLM) en caninos: estudio ciego, ensayo clínico comparativo, aleatorizado.

Paulina F. Larrea, MV.

Gilberto E. Segnini, MV, Esp.

Juan S. Galecio, MV, MSc.

Área de Cirugía y Anestesia del Hospital Docente de Especialidades Veterinarias, Universidad San Francisco de Quito, Cumbayá, EC 170157

Correo electrónico correspondiente a la Dra. Larrea (puli_larrea@hotmail.com)

Correo electrónico correspondiente al Dr. Segnini (gesegnini@usfq.edu.ec)

Resumen

Objetivo

Comparar el efecto analgésico postquirúrgico entre la infusión de Ketamina – Lidocaína (KL) y la infusión de Ketamina – Lidocaína – Maropitant en caninos.

Diseño

Ensayo Aleatorio Prospectivo.

Animales

Cuarenta caninos ingresaron al área de cirugía del Hospital Docente de Especialidades Veterinarias de la Universidad San Francisco de Quito entre febrero del 2016 y septiembre del 2016.

Procedimientos

Se realizó la medición del grado de dolor durante el periodo postquirúrgico mediante la escala de Melbourne a la primera, segunda, cuarta, sexta, octava y doceava hora, en 40 pacientes caninos que fueron sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos. La relación y comparación entre ambos grupos fue realizada mediante la prueba t-student, medias y error típico.

Resultados

Al comparar ambos grupos, a la primera hora de evaluación, la media correspondiente al grupo KLM fue de 3,3 grados de dolor y la del grupo KL fue de 4,1 grados de dolor en la escala de Melbourne, siendo el valor obtenido en el grupo KLM estadísticamente inferior al valor del grupo KL ($P < 0,05$). Este comportamiento fue similar durante la primera, segunda, cuarta y sexta hora de evaluación, a pesar de que la tendencia de los grados de dolor obtenidos en el Grupo KLM fue menor a lo largo de todo el periodo, a la octava y a la doceava hora la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($P < 0,05$).

Conclusiones e Importancia Clínica

La infusión Ketamina-Lidocaína-Maropitant mantuvo valores en grados de dolor inferiores durante todo el periodo postquirúrgico en todos los pacientes, sometidos a estimulación visceral mediante distintos procedimientos quirúrgicos, sugiriendo el rol de los antagonistas de los receptores NK-1 en el manejo de dolor postquirúrgico.

Palabras Clave: Receptor de Neuroquinina-1, maropitant, escala de Melbourne, analgesia multimodal, infusión.

Abrevaciones

NK-1 (Neuroquinina-1)

KL (Ketamina-Lidocaína)

KLM (Ketamina-Lidocaína-Maropitant)

MAC (Concentración Alveolar Mínima)

Introducción

El concepto de analgesia multimodal implica el uso de diferentes fármacos, cada uno con diferentes mecanismos de acción, para proporcionar un alivio superior al paciente y de esa manera generar un óptimo manejo del dolor¹. La ventaja de esta aproximación es que la integración de varios agentes analgésicos, puede reducir la estancia hospitalaria, proporcionar calidad de vida a los pacientes convalecientes y principalmente reducir las dosis de analgésicos y anestésicos utilizados².

El proceso neurofisiológico del dolor es muy complejo e involucra una serie de mecanismos mediados por distintas sustancias, una de ellas es la sustancia P que es un neuropéptido dentro de la familia de las taquicininas, sintetizado por las fibras nerviosas aferentes, presente en el soma neuronal de los ganglios raquídeos y del asta dorsal de la médula y liberado por los axones de las neuronas sensitivas de la misma, como respuesta a estímulos dolorosos³. La sustancia P tiene afinidad por el receptor de neuroquinina-1 (NK-1) que se ha demostrado que se encuentran situados periféricamente en las células epiteliales, médula ósea, células del intestino, pulmón, vejiga y centralmente en el asta dorsal de la médula espinal y el tronco encéfalo⁴.

Para el manejo adecuado del dolor se han descrito varios fármacos antagonistas que actúan según su afinidad en los distintos nociceptores a lo largo del Sistema Nervioso. Algunos están muy bien descritos y otros continúan en estudio, siendo uno de ellos el citrato de maropitant

monohidratado¹. La información disponible de este como analgésico es escasa, sin embargo se sabe que es un antagonista selectivo y potente del receptor NK-1, que actúa al inhibir la unión de la Sustancia P a los receptores NK-1 al Sistema Nervioso Central de manera eficaz. No obstante, el uso de Citrato de Maropitant debe ser evitado en pacientes con disfunción hepática ya que su mecanismo de eliminación es mediante esta vía; además se debe considerar que tiene una alta capacidad para unirse a las proteínas por lo que podría competir con otros fármacos⁵.

El objetivo planteado del estudio fue comparar el efecto analgésico postquirúrgico entre la infusión de Ketamina – Lidocaína (KL) y la infusión de Ketamina – Lidocaína – Maropitant en caninos. La hipótesis alternativa planteada es que la infusión KLM genera mejor efecto analgésico en los caninos sometidos a cirugía en comparación a la infusión KL.

Materiales y métodos

El estudio se realizó con 40 pacientes divididos en dos grupos homogéneos, cada uno con 20 caninos. Ambos grupos fueron sometidos al mismo protocolo de manejo durante el procedimiento excepto que se usaron distintas infusiones en cada grupo. La infusión de Ketamina – Lidocaína – Maropitant fue usada en el Grupo KLM y la infusión de Ketamina – Lidocaína fue usada en el Grupo KL.

Animales

Los 40 perros usados fueron evaluados en el Hospital Docente de Especialidades Veterinarias de la USFQ perteneciente a la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad San Francisco de Quito. Para cada grupo se seleccionó 20 animales de distintas razas que ingresaban al hospital para distintos procedimientos quirúrgicos (**Tabla 1**). Los pacientes seleccionados fueron aquellos que ingresaban para procedimientos de mastectomía radical

¹ Cerenia, Zoetis México

con Ovariohisterectomía (OFSH), resección intestinal, esplenectomía y mastectomía radical sola. Los pacientes seleccionados pesaron entre 22 – 66 lbs y tenían entre 2 y 10 años en ambos grupos. Se consideró para el estudio a los pacientes que ingresaron dentro de la clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) en la categoría II. Cada paciente tenía acceso *ad libitum* al agua e ingresaron con ayuno de 4 horas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética en el uso de animales en Investigación y Docencia de la Universidad San Francisco de Quito, mediante el oficio 2017-002. El consentimiento informado fue aceptado por cada uno de los propietarios de los pacientes seleccionados para el presente estudio.

Aleatorización

Antes de que el estudio comenzara, se realizó una tabla de aleatorización de los tratamientos, a cada paciente se le asignó el tratamiento que correspondía según el orden de llegada. De esta manera la persona encargada de la evaluación del dolor no tuvo conocimiento del tratamiento asignado.

Tratamiento

Se colocó un catéter (20G, 22G o 24G) según el tamaño del paciente en la vena cefálica y se mantuvo durante el prequirúrgico con una solución de Lactato de Ringer a una velocidad de 50 ml/kg/día para mantenimiento. Al momento de iniciar la preparación anestésica a cada paciente del grupo KL se lo premedicó con las dosis de carga de Ketamina (30 mcg/kg [13,6 mcg/lb], IV) y Lidocaína (1mg/kg [0,45mg/lb], IV) y el grupo KLM recibió adicionalmente la dosis de carga de Citrato de Maropitant monohidratado² (150 mcg/kg [68,2 mcg/lb], IV). Se los indujo con propofol (4 mg/kg [1,8 mg/lb, IV) e inmediatamente después de la inducción se administró la infusión correspondiente a cada grupo, se procedió a intubar al paciente y se les

² Cerenia, Zoetis México

conectó a una máquina de anestesia inhalada con oxígeno y sevoflurano. La infusión para el grupo KLM se realizó con Ketamina (30 mcg/kg/h [13,6 mcg/lb/h], IV), Lidocaína (1mg/kg/h [0,45mg/lb/h], IV) y Citrato de Maropitant monohidratado² (150 mcg/kg/h [68,2 mcg/lb/h], IV). En contraste, la infusión para el grupo KL se realizó con Ketamina (30 mcg/kg/h [13,6 mcg/lb/h], IV) y Lidocaína (1mg/kg/h [0,45mg/lb/h], IV), ambas infusiones se mantuvieron durante las siguientes 12 horas del periodo post quirúrgico.

Recolección de Datos

Después de culminar el procedimiento quirúrgico, se constató que el paciente tenga un adecuado estado de consciencia. Posteriormente se trasladó al paciente al área de hospitalización y se inició la evaluación analgésica postquirúrgica 1 hora después hasta llegar a las 12 horas en el siguiente orden: 1h, 2h, 4h, 6h, 8h y 12 h.

El método utilizado para determinar el grado de dolor se basó en la escala de dolor postquirúrgico de la Universidad de Melbourne, la cual posee dos categorías con diferentes variables, la valoración fisiológica (diámetro pupilar, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y salivación) y la valoración conductual (respuesta a la palpación, actividad motora, estatus mental, postura y vocalización)⁶.

A cada categoría se le asignó un valor correspondiente a un número entre 0 y 3. Al finalizar la evaluación de dolor, el total de puntos define el grado de dolor del paciente. La suma total corresponde a 27 puntos, el valor de 0 indica ausencia de dolor, los valores entre 1-8 indican dolor ligero, los valores entre 9-15 indican dolor moderado y los valores entre 15-27 indican dolor severo⁶. Si el paciente presentaba un grado de dolor mayor a 7 se realizó un rescate analgésico con morfina a dosis de (0,5 mg/kg [0,23mg/lb], IV), sin embargo este protocolo no fue necesario en ningún paciente.

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se registraron en la planilla correspondiente para cada paciente y posteriormente se la ingresó a una hoja de cálculo en Excel para finalmente ser tabulados en el programa estadístico *MiniTab 17*. La normalidad de la distribución de los datos se midió utilizando el test de Anderson-Darling. Los datos obtenidos corresponden a una distribución normal y para evaluar la diferencia entre grupos de datos se usó la prueba t-student. Se consideraron estadísticamente significativos valores $P < 0,05$. Las figuras para comparar los grupos fueron elaboradas en Microsoft Excel, considerando los promedios y el error típico.

Resultados

Los pacientes de ambos grupos fueron sometidos a los mismos procedimientos quirúrgicos y en general existe un número similar de pacientes asignados entre cada grupo de estudio (**Tabla. 1**).

Tabla 1. Número de caninos sometidos a los distintos procedimientos quirúrgicos para las infusiones Ketamina-Lidocaína y Ketamina-Lidocaína-Maropitant.

Grupo	PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO				Total
	Mastectomía	Mastectomía y OFSH	Resección Intestinal	Esplenectomía	
KLM	3	6	4	7	20
KL	4	5	5	6	20

En ambos grupos de estudio, el score de dolor promedio se encuentran entre tres y cinco sobre veintisiete. A lo largo de las horas, los valores obtenidos del grupo KLM fueron inferiores a los valores del grupo KL.

A la primera hora de evaluación, la media correspondiente al grupo KLM fue de 3,3 grados de dolor y la del grupo KL fue de 4,1 grados de dolor, siendo el valor obtenido en el grupo KLM estadísticamente inferior al valor del grupo KL ($p < 0,05$). Este comportamiento fue similar

durante la primera, segunda, cuarta y sexta hora de evaluación. Sin embargo, a la octava hora, la media del grupo KLM fue de 3,2 grados de dolor y la media del grupo KL fue de 3,5 grados de dolor y a la doceava hora la media del grupo KLM y KL fue de 3,2 grados de dolor, sin ser estos valores estadísticamente significativos ($p > 0,05$) (**Figura 1**).

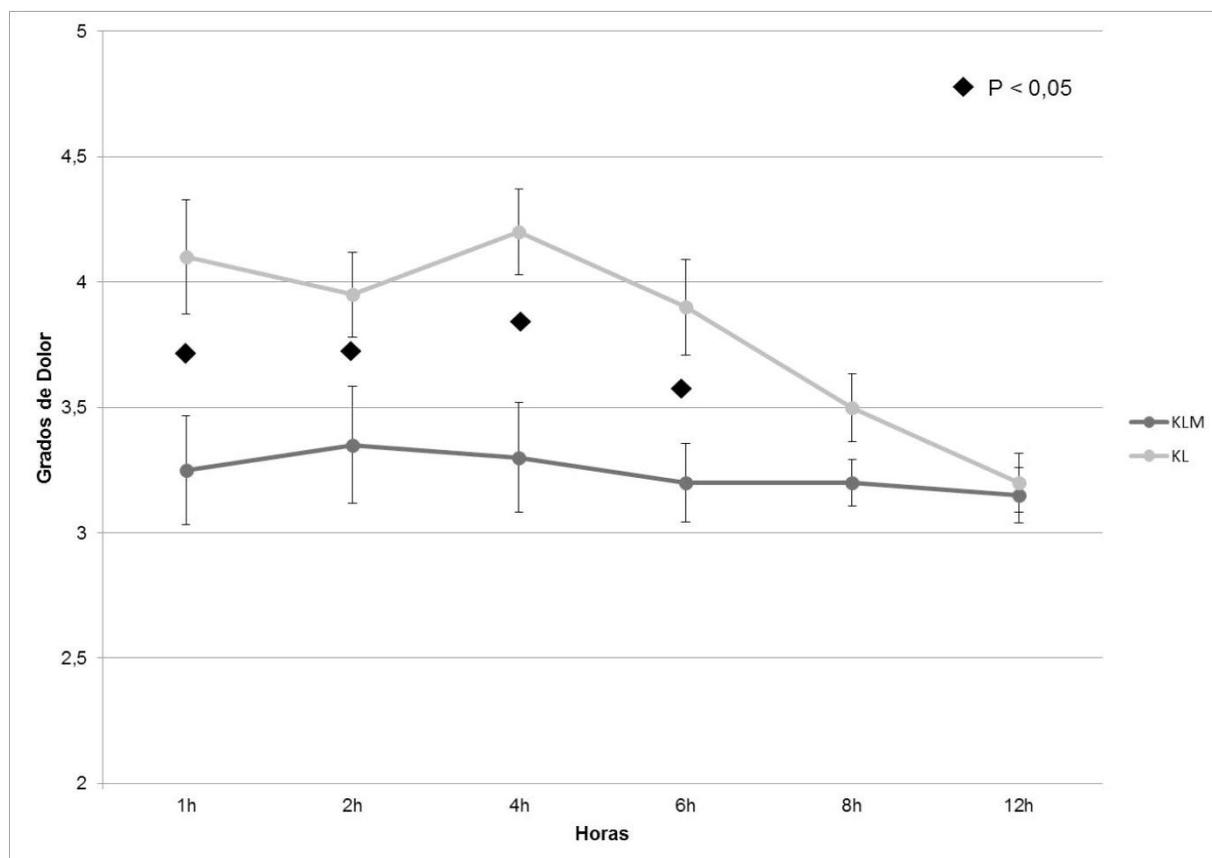


Figura 1. Valores de la media obtenida del dolor postquirúrgico durante el tiempo (1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h), mediante la escala de Melbourne para los grupos Ketamina-Lidocaína-Maropitant (KLM) y el grupo Ketamina-Lidocaína (KL).

Discusión

En el presente estudio los dos grupos demuestran un buen efecto analgésico, debido a que los valores en la escala de dolor obtenidos en ambos grupos se encuentran categorizados como dolor ligero. El estudio de Uscategui, et.al. (2017) evalúa el efecto analgésico del tramadol o metadona en 48 caninos separados en dos grupos, en el cual cada grupo recibió una dosis de

analgésico vía intramuscular previo a la inducción, como alternativa analgésica para realizar una mastectomía radical. En ambos grupos se realizó una valoración de dolor mediante la escala de Melbourne y a pesar de que la metadona demostró ser más efectiva que el tramadol en casi la mitad de los pacientes se registró dolor moderado, con valores de dolor superiores a 12/27 y tuvieron que recurrir al uso de analgesia de rescate⁷. Esto demuestra la baja efectividad de la analgesia unimodal, al compararlo con el protocolo de analgesia multimodal usada para el tratamiento del dolor postquirúrgico.

La analgesia multimodal que se consiguió con el uso de Ketamina-Lidocaina- Maropitant fue muy superior a la infusión utilizada en el grupo KL. Además se pueden observar resultados más estables y menos variables durante el tiempo en el Grupo KLM (**Figura. 1**), esto se puede atribuir al bloqueo de los nociceptores NK-1 que se encuentran ubicados en las fibras terminales de tipo C a nivel visceral⁸ y también los receptores a nivel del asta dorsal, logrando un bloqueo nociceptivo a nivel de la modulación y percepción del dolor mucho más eficiente e integral al combinarlo con los otros fármacos. En contraste, la Ketamina bloquea los receptores NMDA que se localizan en las células del asta dorsal de la médula espinal⁹ y la Lidocaína bloquea los canales de sodio, impidiendo una transmisión eficiente de los estímulos dolorosos, siendo el espectro de acción de la infusión del Grupo KL limitado a nivel central, haciendo que el tiempo necesario para llegar a un nivel de analgesia similar al del Grupo KLM, sea más prolongado.

La medición de la concentración alveolar mínima (MAC) es usada como un método objetivo de medición de dolor en pacientes sometidos a cirugía¹⁰. En estudios recientes de Boscan, et.al. (2011) y Alvillar et.al (2012) se evaluó e efecto del Citrato de Maropitant en pacientes sometidos a cirugía, en donde se usó un protocolo farmacológico distinto y se determinó la disminución de la percepción del dolor mediante la MAC, en ambos estudios se observó una

reducción del 16% al 30% de la MAC durante los procedimientos quirúrgicos, demostrando que el Citrato de Maropitant participa activamente en el manejo del dolor visceral¹¹.

Estudios adicionales respaldan el uso de Citrato de Maropitant como analgésico. Uno de ellos es el estudio de Lair, et.al. (2000), quienes estudian varios ratones de la línea genética 129/ Sv £ C57BL/6, los cuales tenían interrumpido el exón 1.9 del receptor NK-1, y como consecuencia, no poseían este receptor. Los ratones fueron sometidos a estímulos dolorosos mecánicos y químicos en donde se evidenció la ausencia o disminución de la respuesta al dolor generado en comparación al grupo control¹². Este resultado se puede comparar con el rol que juega el Citrato de Maropitant en el bloqueo de la transmisión del dolor en el presente estudio.

Finalmente, los resultados de nuestro estudio revelan un beneficio potencial en términos de efecto analgésico en los pacientes del Grupo KLM. Estos resultados pueden sugerir que el uso de Citrato de Maropitant como adyuvante en la terapia analgésica multimodal puede contribuir significativamente en el manejo del dolor en la Medicina Veterinaria debido a su potente efecto en los receptores NK-1 del Sistema Nervioso.

El presente estudio tiene como fortaleza que todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo cirujano, altamente experimentado. La importancia de esto radica en que la intensidad y duración del dolor depende de varios factores, siendo uno de ellos la experiencia y eficiencia del cirujano y su equipo¹³. La manipulación quirúrgica a la que son sometidos los pacientes y la delicadeza en el manejo de tejidos pueden interferir en una mayor o menor percepción del dolor en el periodo postquirúrgico¹⁴.

Sin embargo, el diseño de este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la variabilidad inherente de los estudios clínicos con animales puede haber contribuido a la falta de diferencias significativas a partir de la octava hora de dolor postquirúrgico. En segundo

lugar, la aleatorización de los caninos entre tratamientos dió como resultado grupos que no eran completamente homogéneos, hubo diferencias entre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados, que pueden haber afectado el grado de manipulación entre procedimientos y por ende la intensidad del dolor postquirúrgico en cada uno de los grupos. Además, el número de caninos fue limitado y es importante que cuando la muestra poblacional es heterogénea se aumente el tamaño de esta para poder detectar diferencias entre ambos grupos¹⁵. Por último, la escala de medición utilizada, como se mencionó en un inicio, tiene un componente conductual, lo que genera un grado de variabilidad en la medición del dolor. Todas estas variables pueden haber generado un grado de sesgo para el presente estudio.

En conclusión, el efecto analgésico de ambas infusiones fue muy bueno, en base a que todos los pacientes en el presente estudio presentaron dolor ligero según la Escala de Melbourne, demostrando que la analgesia multimodal puede ser la mejor alternativa en comparación a la analgesia unimodal. Además, la infusión del grupo KLM demostró ser superior en cuanto al manejo de dolor en comparación a la infusión del grupo KL durante las primeras ocho horas, corroborando varios estudios que sugieren que el uso de Citrato de Maropitant se ha asociado a un mejor efecto analgésico en los pacientes bajo este tratamiento.

Dado los hallazgos del presente estudio se recomienda aumentar la muestra poblacional utilizada, siendo lo ideal someterlos a un solo tipo de procedimiento quirúrgico, adicionar otro método de medición de dolor a fin de corroborar los resultados obtenidos en la escala de Melbourne y en caso de ser factible complementar la medición de dolor con un método más objetivo como un Monitor de Tono Parasimpático.

Referencias

- ¹ Muir, W. Physiology and Pathophysiology of Pain. In: Gaynor J, Muir W, Handbook of Veterinary Pain Management. 2nd ed. St. Louis, MO: Elsevier Publishing, 2002; 13-41
- ² Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J., Robertson, S. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of feline medicine and surgery* 2007; 9: 466-480
- ³ Romera, E., Perena, MJ., Perena, MF y Rodrigo, M. Neurofisiología del dolor. *Revista de la sociedad Española del dolor* 2000; 2: 11-17
- ⁴ Frenkl, T., Haiyuan, Z., Theodore, R. Seltzer, O., Rosenberg, E y Green, S. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial of a Neurokinin-1 Receptor Antagonist for Overactive Bladder. *The journal of urology* 2010; 184: 616-622
- ⁵ Trepanier, L. Maropitant: Novel Antiemetic. *Clinician's Brief Universiti of Wisconsin-Madison* 2015: 75-77
- ⁶ Bernie D. Hansen; Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies. *ILAR J* 2003; 44: 197-205.
- ⁷ Uscategui, R., Tiosso, C., Moro, J., et.al. Pre-emptive methadone or tramadol analgesia for mastectomy and ovariohysterectomy in bitches. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 2017; 30: 39-47.
- ⁸ Moreno, C y Prada, D. Fisiopatología del dolor clínico.
- ⁹ Neira, F y Ortega, J. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2004; 11: 210-222
- ¹⁰ Pang, D. Anesthetic and Analgesic Adjunctive Drugs. In: Grimm, K., Lamont, L., Tranquilli, W., Greene, S., Robertson, S, eds. Wiley Blackwell Veterinary Anesthesia and Analgesia. 5th Ed. Iowa; Wiley Blackwell, 2015; 145-254

-
- ¹¹ Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., et.al. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *AJVR* 2011; 72: 1576-1579
- ¹² Laird, J., Olivar, T., Roza, C., De Felipe, C., Hunt, S and Cervero, F. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin nk1 receptor gene. *Elsevier Neuroscience* 2000; 2: 345-352.
- ¹³ Muñoz, A. Manejo del dolor postoperatorio. *Revista Chilena de Cirugía* 1995; 47: 173-179
- ¹⁴ Romero, M., Herrero, M., Torres, D., Gutiérrez, J. Postoperative pain and swelling treatment protocol. A rational approach. *RCOE* 2006; 11: 141-264.
- ¹⁵ Laporte J (2011) Principios Básicos de Investigación Clínica. Barcelona: Editorial AstraZeneca