

Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**EFFECTO SINERGICO DE LA MEPERIDINA
Y EL PROPANOLOL EN EL PERRO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A:

P. M. V. Z. ALBERTO NAVARRO VALDEZ

Asesor: M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ



MEXICO, D. F.

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

AGRADECIMIENTOS	I
RESUMEN	II
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	10
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	21

-I-

A mis padres, por darme la oportunidad de obtener una formación profesional.

Al doctor Héctor Sumano, sin cuya asesoría esta tesis no hubiera sido terminada.

A Augusto y Benjamín por su desinteresada ayuda para realizar esta tesis.

RESUMEN

Existiendo el antecedente de un sinergismo letal reportado entre la morfina y otros analgésicos narcóticos y el propanolol, se se evaluaron los efectos de la meperidina sobre varios parámetros respiratorios y cardiovasculares en perros—decorticados, administrandosele antes y después de la medica—ción con propanolol.

Se evaluaron 30 respuestas de cada uno de los si—guientes parámetros: frecuencia respiratoria, amplitud respira—toria, frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y presión arterial—comparandose en un grupo los valores basales versus los obteni—dos con la administración de meperidina antes de aplicar propa—nolol y en un segundo grupo los valores basales y los obteni—dos con la administración de meperidina después de aplicar pro—panolol. Se observó que la administración de propanolol en los perros produjo efectos cardiovasculares esperados cuando se —aplicó antes de la meperidina; esto es, ligera depresión de la frecuencia cardiaca y presión arterial con aumento compensato—rio del gasto cardiaco. Estos fueron ligeramente más marcados—cuando el propanolol se aplicó después de la meperidina. La —administración de meperidina antes del propanolol produjo de—presión de la frecuencia y amplitud respiratorias y ligero au—mento de la frecuencia cardiaca.

Finalmente, la administración de meperidina des—pués de la aplicación de propanolol produjo efectos depresi—

vos severos tanto en constantes cardiovasculares como respiratorias produciendo la muerte de los sujetos experimentales. Estos efectos se iniciaron con paro respiratorio.

Estos resultados sugieren que existe un sinergismo letal entre la meperidina y el propanolol, sin embargo, solo se presenta cuando el narcótico es aplicado en sujetos premedicados con propanolol, por lo que quizá este efecto sea debido a una o ambas de las siguientes posibilidades: Por la potencialización de los efectos depresores bronquiales del propanolol por parte de la meperidina y/o a la capacidad del propanolol de variar los efectos de la meperidina a nivel de centro respiratorio.

Con base en lo anterior, se recomienda que no se utilice ningún derivado de la morfina sintético o natural para atenuar el dolor en pacientes premedicados con propanolol por la posibilidad de que se haga presente este mencionado sinergismo letal.

INTRODUCCION

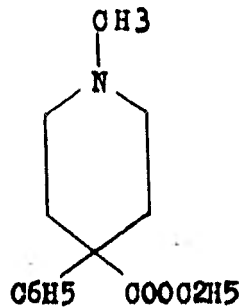
Algunos de los fármacos más comunmente usados en la práctica clínica veterinaria, son sin duda los analgésicos. Es de gran ayuda la utilización de éstos en un gran número de procesos patológicos en todas las especies, desde el alivio de ligeros cuadros dolorosos, hasta el tratamiento de severos - - choques de origen neurogénico, en cuyo caso la acción analgésica del fármaco utilizado será determinante para conservar la vida del animal en tratamiento.

En la actualidad, el veterinario cuenta con una amplia variedad de productos tanto naturales como sintéticos - para combatir el dolor en sus pacientes, dentro de los cuales podemos citar los analgésicos narcóticos como los más efectivos en el tratamiento de dolores intensos.

Desgraciadamente, el uso de estos analgésicos narcóticos está sumamente restringido por la ley, debido a las graves secuelas de farmacodependencia que ocasiona su uso prolongado en el hombre (3,5,6,8,12). Por esto, se han ido buscando drogas que, a diferencia de los narcóticos, no induzcan adicción y posean la misma eficacia como analgésicos. Los derivados de la morfina son un ejemplo del intento que se ha hecho para conseguir analgesia sin inducir adicción empero, esto aún no se lo,ra por completo. Entre los más usados tenemos -

a la meperidina, que es un narcótico sintético de propiedades analgésicas, sedantes y espasmolíticas. Fué sintetizada por vez primera en el año de 1939 por Eisleb y Schaumann (5,17), - buscando originalmente una droga espasmolítica sustituto de - la atropina.

Su fórmula condensada es la siguiente:



(17).

La meperina se ha usado principalmente como - - analgésico, combatiendo dolores de todo tipo en el organismo, y en especial el asociado al espasmo de la musculatura lisa - (9,12). En medicina veterinaria, se ha usado para el control del dolor posoperatorio en caninos y equinos (2,9,13,15), como preanestésico eliminando el período de excitación y redu - ciendo la cantidad de anestésico necesaria (12,7) y también - para el control de dolor abdominal en caballos (1,2,4,9,13).

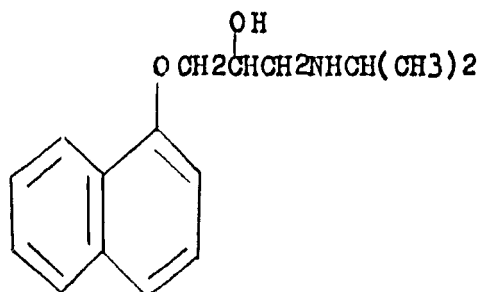
Este fármaco está situado, por su acción analgésica, entre la morfina y la codeína (5). Sin embargo, no se conoce exactamente su mecanismo o sitio de acción, pero al parecer actúa a nivel cortical o subcortical en el sistema nervioso central (5,6,12). La vida media del fármaco dentro del organismo es de tres a cuatro horas. La mayor parte se metaboliza rápidamente en el hígado y solo se elimina una pequeña

parte por la orina en su forma activa (6,8,11,16). Entre sus efectos secundarios se cuentan: hipotensión por vasodilatación periférica, bradicardia, circulación coronaria dilatada, náusea y vómito. Los signos de una sobredosis son: excitación cerebral, temblor, incoordinación muscular y convulsiones (1,5, 11, 12).

En muchas ocasiones, el tratamiento del dolor se ve acompañado del tratamiento de otros padecimientos en el animal, causa o consecuencia del cuadro doloroso; es de particular importancia en estos casos vigilar que los medicamentos aplicados no posean antagonismo o sinergismo no deseado en el paciente, ocasionando el fracaso de la terapéutica establecida o la aparición de efectos indeseables en el organismo, o incluso la muerte del animal. En el caso de la meperidina, no ha sido reportada en la literatura ninguna contraindicación en su uso con agentes simpatolíticos o simpatomiméticos. Tampoco se contraindica en ningún síndrome o enfermedad, excepto en lesiones hepáticas graves, presión intracraneal elevada o hipersensibilidad a la droga (3,5,6,12). Sin embargo, recientemente se reportó un sinergismo letal entre la morfina y otros analgésicos narcóticos y el propranolol, al ser aplicados simultáneamente en dosis subletales en ratas sanas (10). Aunque no exista reporte de ello es probable que la meperidina comparta este sinergismo letal con el propranolol en su calidad de ser un analgésico narcótico.

El propranolol es un fármaco utilizado como blo --

queador de los receptores beta-adrenérgicos; su fórmula es la siguiente:



(17).

La vida media de este fármaco en el organismo es de tres horas, metabolizándose la mayor parte en el hígado. - Los usos clínicos del propranolol son principalmente en arritmias, angina pectoris, hipertensión, estenosis subaortica hipertrófica y algunas intoxicaciones (5,6,12,14). Entre sus efectos cardiovasculares adversos están: depresión de la contractilidad cardiaca y posible infarto al miocardio en pacientes con enfermedad coronaria. También produce broncoconstricción y en ocasiones hipoglicemia (6).

El propranolol tiene dos mecanismos de acción en el corazón: una acción directa que disminuye su velocidad de conducción y otra indirecta al antagonizar competitivamente la acción de las catecolaminas liberadas por la médula adrenal (5,6,12).

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1.- Establecer si existe o no sinergismo letal entre la meperidina y el propanolol aplicados en dosis terapéuticas en perros.

- 2.- Evaluar los efectos respiratorios y cardiovascularés de la aplicación de estos fármacos en perros.

MATERIAL:

Material Biológico: diez perros criollos de ambos sexos con un peso promedio de diez kilogramos y edad entre dos y ocho años.

Material Químico: Meperidina (DEMEROL WINTHROP)

Propranolol (SIGMA)

Tiopental sódico (PENTOTHAL SÓDICO ABBOTT)

También se utilizarán:

Jeringas desechables.

Una cánula.

Un fisiógrafo (NARCO BIO-SYSTEMS).

Un transductor de presión P-1000.

Un amplificador DC-AC mod. 7174.

Un neumógrafo de impedancia mod. 7173.

Un transductor de alta ganancia.

Cable de puenteo.

Dos electrodos de aguja.

Un trépano quirúrgico de Doayen.

Un crencotomo de Dalgreen.

Un equipo básico de disección.

METODO:

La evaluación de los efectos respiratorios y cardiovasculares de la meperidina y el propranolol fué hecha por medio de un fisiógrafo en perros mestizos decorticados. Se separaron los animales en dos grupos de cinco individuos cada uno para aplicárseles las drogas en diferente orden. En el grupo No. 1 la secuencia fué de meperidina-propranolol y el grupo No. 2 fué de propranolol-meperidina. Las dosis utilizadas fueron de 10 mg/kg para la meperidina (12) y de 4 mg/kg para el propranolol (14).

Los perros fueron anestesiados a dosis efecto con un anestésico

co de acción ultracorta (tiopental sódico). Se practicó una incisión en forma de "U" en la región frontal para exponer la bóveda craneana y someterla a trepanación en cuatro puntos, a fin de retirar la porción superior de los huesos parietales utilizando el trépano de Doayen. Una vez expuesta la corteza cerebral, se le seccionó transversalmente por medio de una legra y se dejaron pasar 30 minutos para permitir que el pentotal se redistribuyera y cesara su efecto depresor del sistema nervioso central (5). Posteriormente se practicó una incisión en la región cervical ventral para disecar la carótida y ser canulada y conectada al transductor de presión, que a su vez se conectó al preamplificador del fisiógrafo. El modelo experimental se representa en la figura número 1.

Con el grupo No. 1 se tomó registro basal por cinco minutos después de los cuales se administró meperidina vía endovenosa y se registraron los parámetros a continuación mencionados por diez minutos. Finalmente se aplicó propranolol endovenoso y se registraron los cambios por diez minutos.

En los perros del grupo No. 2 el orden de administración de las drogas se invirtió. Primero se aplicó propranolol y luego meperidina siguiendo los mismos tiempos de registro que en el grupo No. 1.

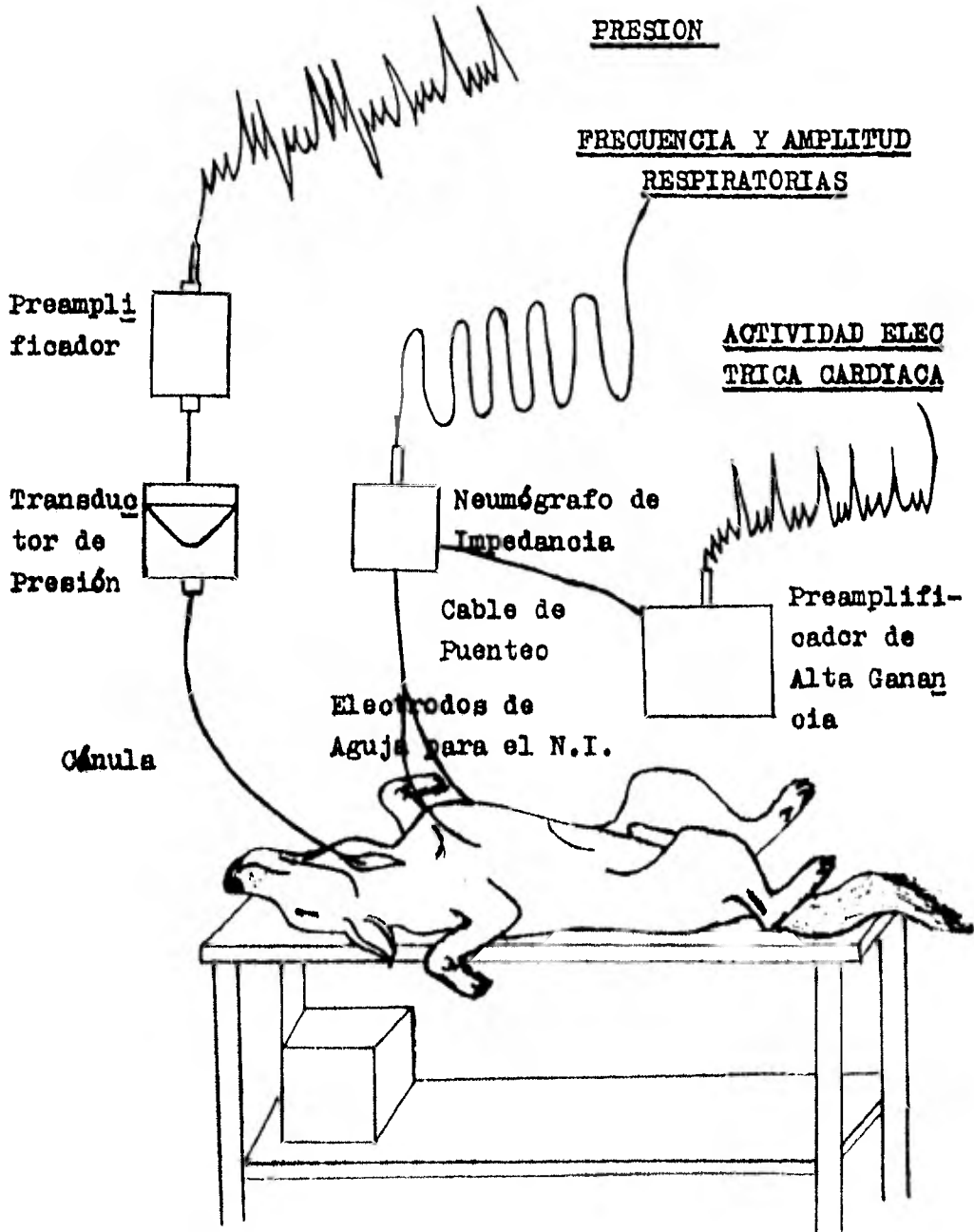
Los parámetros medidos fueron: frecuencia res-

piratoria, amplitud respiratoria, frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y presión arterial.

Los resultados de ambos grupos fueron comparados por medio de pruebas "T" de variables dependientes y graficados en forma de histogramas.

FIGURA 1

Representación esquemática del modelo experimental utilizado.



RESULTADOS

Se evaluaron 30 respuestas de cada uno de los siguientes parámetros: frecuencia respiratoria, amplitud respiratoria, frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y presión arterial para determinar los efectos de la administración de meperidina antes y después de la administración de propanolol en 10 perros.

Se observó que la administración de propanolol después de meperidina no produjo en general, efectos muy notorios que resultaran peligrosos para la vida del sujeto experimental. Así, la frecuencia y amplitud respiratorias se mantuvieron sin cambio significativo ($P > 0.05$). Aunque el propanolol sí indujo cambios cardiovasculares significativos para la frecuencia cardiaca y presión arterial (cuadros 1 y 3 figuras 4 y 6). Estos cambios se vieron compensados con un mantenimiento o ligero incremento no significativo del gasto cardiaco (figura 5). En ninguno de los dos grupos se observó que el propanolol produjera un efecto demasiado marcado, aunque su administración sí produjo algunos cambios cardiovasculares esperados.

La administración de meperidina antes de la depropanolol indujo una depresión de la presión arterial con consecuente elevación compensatoria de la frecuencia cardiaca. La frecuencia respiratoria fue disminuida pero no significativamente, aunque sí hubo una disminución significativa

de la amplitud respiratoria ($P < 0.05$). (cuadro 1).

Por el contrario, la administración de meperidina después de propanolol produjo efectos sinérgicos letales en los parámetros tanto respiratorios como cardiovasculares (cuadros 2 y 4 figuras 2, 3, 4, 5 y 6). La frecuencia y amplitud respiratorias fueron rápidamente deprimidas a cero -- (altamente significativo en cuadro 2 y figuras 2 y 3). La frecuencia cardíaca y presión arterial disminuyeron fuertemente y sin aumento del gasto cardíaco (cuadros 2 y 4 y figuras 4, 5 y 6).

Fue notable la diferencia en los resultados que se obtuvieron en los dos grupos. Cuando se administró propanolol después de la meperidina, hubo disminución significativa en la mayoría de los parámetros, pero en ningún caso -- produjo la muerte del animal. Sin embargo, la administración de meperidina después del propanolol indujo la muerte de todos los perros.

FIGURA 2.- Medias y error estándar de las frecuencias respiratorias de los grupos no.1 y no.2.

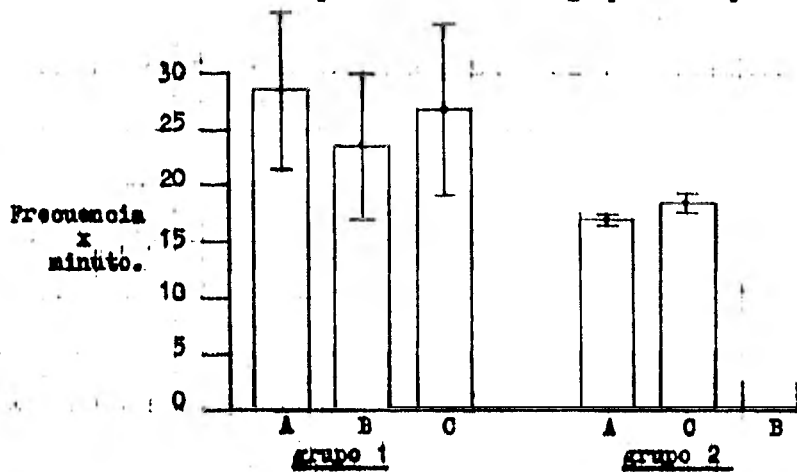
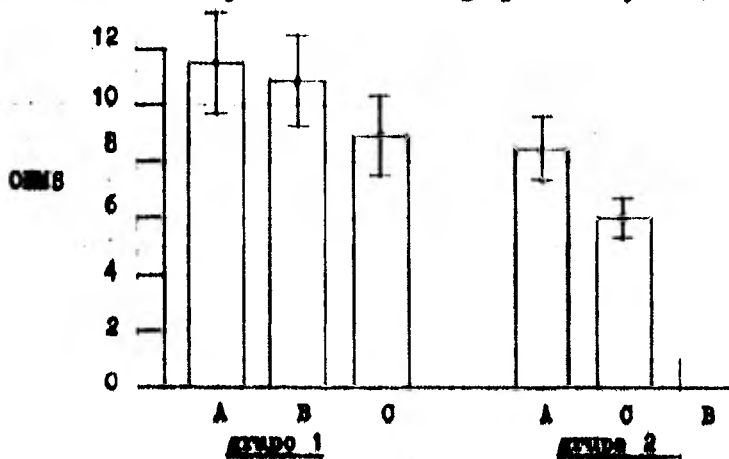


FIGURA 3.- Medias y error estándar de la amplitud respiratoria de los grupos no.1 y no.2.



* A= Basal B= Meperidina C= Propanolol.

FIGURA 4.- Medias y error estándar de las frecuencias cardiacas de los grupos no.1 y no.2.

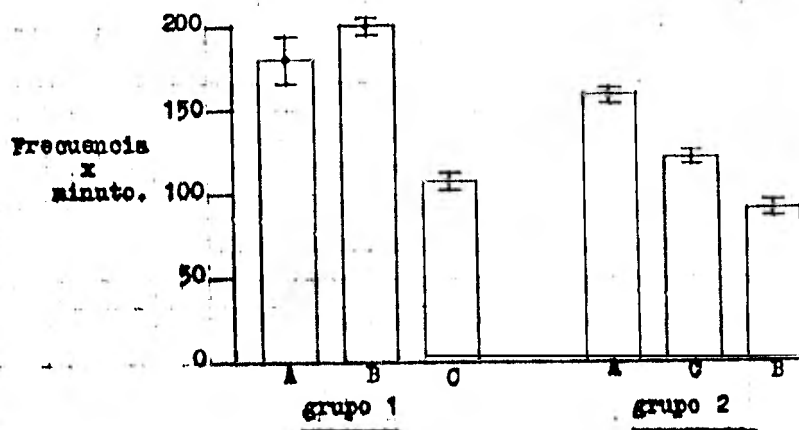
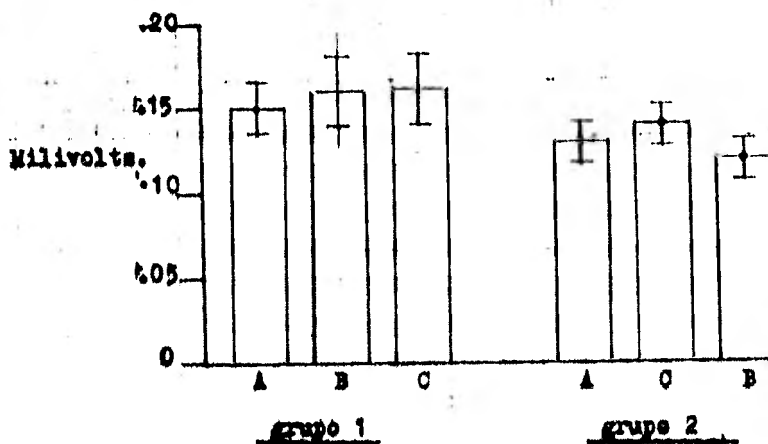
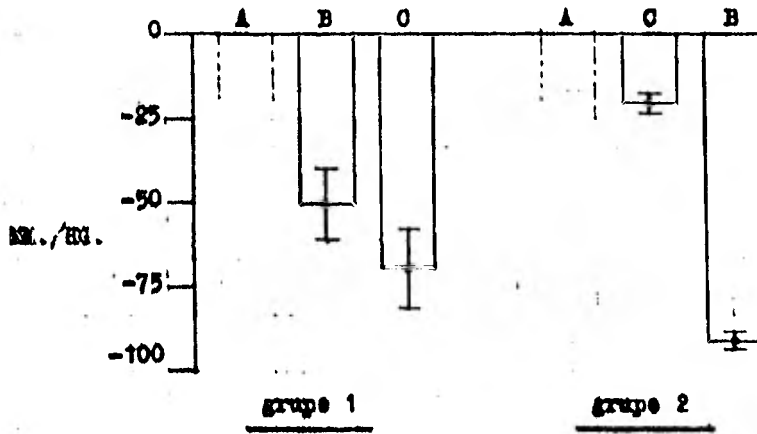


FIGURA 5.- Medias y error estándar del gasto cardíaco de los grupos no.1 y no.2.



* A= Basal B= Neperidina C= Propranolol.

FIGURA 6.- Medias y error estándar de la presión arterial de los grupos no.1 y no.2.



* A= Basal B= Noperidina C= Propanolol.

	FR	AR	GC	FC	PA
BASAL-MEPERIDINA	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P<0.05	*
MEPERIDINA-- PROPANOLOL	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P<0.005	P<0.025
BASAL-PROPANOLOL	P<0.05	P>0.05	P<0.05	P<0.01	*

CUADRO 1.- Comparaciones de las medias de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), gasto cardiaco (GC), frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA) entre los valores basales y los de meperidina, los de meperidina y propranolol y los basales y los de propranolol por medio de pruebas "T" de variables dependientes en el grupo 1.

	FR	AR	GC	FC	PA
BASAL-PROPANOLOL	P>0.05	P>0.05	P<0.025	P<0.005	*
PROPANOLOL- MEPERIDINA	*	*	P<0.025	P<0.01	P<0.005
BASAL-MEPERIDINA	*	*	P<0.05	P<0.005	*

CUADRO 2.- Comparaciones de las medias de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), gasto cardiaco (GC), frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA) entre los valores basales y de propranolol, los de propranolol y meperidina y los basales y los de meperidina por medio de pruebas "T" de variables dependientes en el grupo 2.

*= Altamente significativo.

	FR (minuto)	AR (ohms)	GC (millivolts)	FC (minuto)	PA (mm/Hg)
BASAL	\bar{x} = 28.6 ES= 7.7	\bar{x} = 11.7 ES= 2.0	\bar{x} = .15 ES= .015	\bar{x} = 184.3 ES= 14	0
MEPERIDINA	\bar{x} = 23.8 ES= 7.2	\bar{x} = 10.9 ES= 1.7	\bar{x} = .16 ES= .02	\bar{x} = 200 ES= 5.1	\bar{x} = -52 ES= 10.5
PROPANOLOL	\bar{x} = 27.2 ES= 7.9	\bar{x} = 9.3 ES= 1.5	\bar{x} = .16 ES= .02	\bar{x} = 109 ES= 5.6	\bar{x} = -67 ES= 12.0

CUADRO 3.- Medias y error estándar de la frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), gasto cardiaco (GC), frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial de los valores basales, de meperidina y de propranolol obtenidos en el grupo 1.

	FR (minuto)	AR (ohms)	GC (millivolts)	FC (minuto)	PA (mm/Hg)
BASAL	\bar{x} = 14.4 ES= .45	\bar{x} = 8.5 ES= 1.1	\bar{x} = .13 ES=.012	\bar{x} = 164.2 ES= 4.6	0
PROPANOLOL	\bar{x} = 18.08 ES= .79	\bar{x} = 6.0 ES= .7	\bar{x} = .14 ES=.012	\bar{x} = 120.2 ES= 3	\bar{x} = -20 ES= 2.6
MEPERIDINA	0	0	\bar{x} = .12 ES=.012	\bar{x} = 89.08 ES= 4.1	\bar{x} = -89 ES= 2.2

CUADRO 4.- Medias y error estándar de la frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), gasto cardiaco (GC), frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial de los valores basales, de meperidina y de propranolol obtenidos en el grupo 2.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que la meperidina comparte con los analgésicos derivados de la morfina el sinergismo letal de éstos con el propanolol (10), a pesar de que la meperidina es un narcótico sintético de estructura química diferente a la mayoría de ellos. Esta observación permite especular sobre la forma en que la mayoría de los derivados sintéticos o semisintéticos de la morfina provocan su efecto sinérgico letal en individuos previamente medicados con propanolol. Esto es, que el efecto puede estar mediado por los receptores a la morfina, ya que, aunque difieran las estructuras químicas, los grupos funcionales que se acoplan a los sitios activos en los receptores de la morfina siguen teniendo especificidad por ellos y por ende sinergismo letal en presencia de propanolol. Este sinergismo letal tiene la característica de presentarse solamente cuando se aplica el narcótico en perros premedicados con propanolol y no presentarse en animales en los que se aplicó propanolol estando premedicados con meperidina, lo que sugiere que existe una modificación de los efectos de la meperidina provocada por el propanolol, aunque la evidencia acumulada en este trabajo no indica la forma en que esto sucede y no existe literatura al respecto. En la primer secuencia las constantes más afectadas fueron la frecuencia y amplitud respiratorias, que fueron instantáneamente deprimidas presentándose la muerte por paro

respiratorio (cuadros 2 y 4 figuras 2 y 3). En la segunda secuencia, las constantes tanto respiratorias como cardiovasculares tuvieron un decremento uniforme (cuadros 1 y 3 figuras 2, 3, 4, 5) que no comprometió la vida de los sujetos experimentales. Esto sugiere que la condición de letalidad del sinergismo está probablemente determinada por una o ambas de las siguientes posibilidades: por la acción potencializadora de la meperidina en constantes respiratorias ya afectadas por el bloqueo beta-adrenérgico bronquial del propanolol (6) y/o a la capacidad del propanolol de variar los efectos de la meperidina a nivel de centro respiratorio.

Vale la pena puntualizar que el modelo experimental desarrollado en este trabajo elimina la posibilidad del error que deriva del conocido efecto de paro respiratorio producido por la meperidina en individuos con lesiones cerebrales que aumentan la presión intracraneal, ya que, si bien es cierto que la técnica para decorticar a los animales lleva implícito el daño cerebral, la masa encefálica queda libre de presión al ser retirada la porción superior de la bóveda craneana y seccionadas las meninges. Además la poca o nula influencia de la lesión craneal en los resultados obtenidos se corroboró en virtud de que no hubo paro respiratorio en los perros decortcados que fueron inicialmente medicados con meperidina, antes de la administración de propanolol.

La evidencia experimental de este trabajo aporta

datos que no han sido reportados acerca del efecto de la mepe-
ridina cuando se aplica en individuos premedicados con propa-
nolol. Lo anterior representa un hallazgo que debe de ser to-
mado en cuenta en la práctica médica tanto humana como veteri-
naria en los sujetos sometidos a tratamiento regular con pro-
panolol y que requieran una terapéutica eficaz contra el dolor.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, las conclusiones a las que se llegó son las siguientes:

1.- La aplicación de meperidina o propanolol independientemente y a dosis terapéuticas, provocan efectos esperados y no peligrosos sobre las constantes cardiovasculares y respiratorias en el perro.

2.- La administración de propanolol en perros premedicados con meperidina causa un decremento de las constantes respiratorias y cardiovasculares que no llega a poner en peligro la vida de los mismos.

3.- La administración de meperidina en perros premedicados con propanolol provoca efectos sinérgicos letales inmediatos en constantes respiratorias y cardiovasculares presentándose la muerte por paro respiratorio.

4.- Se recomienda que en pacientes bajo tratamiento con propanolol que requieran el uso de analgésicos, se evite la prescripción de meperidina y derivados de la morfina en general por la posibilidad de que se presente este sinérgico letal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Combie, J.; Dougherty, J.; Shults, T.; Tobin, T.: Quantitation and selective blockade of response to narcotic analgesics in the horse.
Proceedings of 2nd. equine pharmacology symposium, October 15-17, 1978, Ohio state university. Publ: Golden, Colorado, - U.S.A American association of Equine Practitioners: 183-188 (1979).
- 2.- Combie, J.; Dougherty, J.; Nugent, E.; Tobin, T.: The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV. dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone and hydromorphone. Journal of Equine medicine and Surgery, 3, 8: 377-385 (1979).
- 3.- Di Palma, Joseph R.: Drills Pharmacology in Medicine 4th. Ed. McGraw Hill Book Co. E.U.A pp. 350-352.
- 4.- Gay, C.C.; Lordins, P.M.; McNeil, F.; Richards, W.P.: Infectious necrotic hepatitis (black disease) in a horse. Equine Veterinary Journal 12, 1, pp. 26-27 (1980).
- 5.- Goodman, L.; Gilman, A.: The Pharmacological basis of therapeutics. 5th Ed. The McMillan Co. E.U.A pp. 263-267 (1975).
- 6.- Goth, Andres: Medical Pharmacology principles and concepts 9th Ed. Mosby Co. E.U.A pp. 147-148 289-291 (1978).
- 7.- Hatch, R.C.: Effects of ketamine when used in conjunction with meperidine or morphine in cats. American Veterinary Medicine Association Journal. 162, 11 pp. 964-966 (1973).
- 8.- Krants & Carr: The Pharmacologic principles of medical practice. 5th. Ed. Williams & Wilkins Co. E.U.A pp. 573-578 (1961).
- 9.- Lowe, J.E.: Xilazine, pentazocine, meperidine and dipyrrone for relief of a balloon-induced colic: A double blind evaluation. Journal of Equine medicine and surgery. 6: pp. 286-291 (1978).
- 10.- Marvin, D.W.; Hatoum, N.S.: Lethal synergism between morphine or other narcotic analgesics and propranolol. Toxicology, 14: pp. 141-151 (1979).
- 11.- Maylin, G.A.: Metabolism and elimination of narcotics. Proceedings of 2nd. equine pharmacology symposium, October 15-17 1978, Ohio state university. Publ. Golden, Colorado U.S.A American Association of Equine Practitioners -

- pp. 169-172. (1978).

- 12.- Meyer Jones, L.; Farmacología y Terapéutica Veterinarias
1a. Ed. Español Ed. U.T.E.H.A México pp. 190-192
- 13.- Muir, W.W; Skarda, R.T.; Sheenan, W.; Narcotic agonist, partial agonists and sedatives in horses. Proceedings of 2nd. equine pharmacology symposium, October 15-17 1978 Ohio state University. Publ: Golden, Colorado, U.S.A — American Association of Equine Practitioners 173-182. (1979).
- 14.- Pillai, N.R.; Ramaswamy, V.M.; Studies on the effects of propranolol (Inderal) on cedilanid-induced toxicity in dogs. Indian Veterinary Journal 49,9 pp.928-933 (1972)
- 15.- Short, C.E.; Hoppingardner, J.; Bendick, F.; Greenwald, W.; Comparative responses of pentazocine & meperidine for control of postoperative pain in dogs. Veterinary Medicine Small animal clinician 66,6 pp.586-590 (1971).
- 16.- Szeto, H.H; Kaiko, R.F.; Clapp, J.F; Urinary excretion of meperidine by the fetal lamb. Journal of pharmacology and experimental therapeutics 209,2 pp. 244-248 (1979).
- 17.- The Merck index, 9th. edition Merck & Co. Inc. E.U.A pp. 795, 1016 (1976).