

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN, FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA Y EQUILIBRIO HEMODINÁMICO EN CANINOS, DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE TRAMADOL

Tarragona, L.; Almagro, V.; Zaccagnini, A; Otero, P.; Lightowler, C.; Rebuelto, M.
Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.

ltarragona@fvet.uba.ar

ABSTRACT:

Objectives: The objectives of the present study were to evaluate the behavior of the heart's electrical activity, systolic and diastolic function, blood pressure behavior, pulse oximetry evolution and temperature, after the administration of an intravenous (iv) loading dose of 3 mg/kg tramadol followed by 2.6 mg/kg/h-1 in healthy adult Beagle dogs.

Design: Prospective study.

Institution: This study was carried out in the Cardiology Unit of the School Hospital of the Faculty of Veterinary Sciences of the University of Buenos Aires.

Animals: Six healthy adult Beagle dogs.

Materials and methods: A six-lead electrocardiogram, echocardiogram and cardiac Doppler were performed prior to the tramadol administration. In addition, arterial oxygen saturation (SpO₂), systolic, diastolic and mean arterial pressure (SBP, DBP and MAP) and rectal temperature (T°) were measured. The dogs were given an intravenous (iv) loading 3 mg/kg dose of tramadol, followed by 2.6 mg/kg/h-1, with previous measures being repeated at 5', 15', 30', 45' and 60' after the beginning of the administration.

In order to determine if statistically significant differences existed between baseline values and during tramadol infusion (1 hour), the ANOVA test for repeated measures, followed by a Tukey post test if necessary ($p \leq 0.05$) was used.

Results: All animals showed a moderate sedative effect. No significant differences were found between baseline values and continuous infusion of tramadol for HR (heart rate, cpm) and duration of QT interval (expressed in seconds). The PR interval (interval duration, sec) experienced a statistically significant increase at the 30th minute post-beginning of tramadol infusion; however, this increase remained within the reference limit values for the species. There were no significant differences between the baseline values and the measurements made during the administration of tramadol for the variables studied with each of the techniques, values being kept within the reference limits for the species. No statistically significant differences were detected for SpO₂, SBP, DBP, MAP and T°.

Discussion and conclusions: The results obtained show that, in dogs, the iv continuous infusion administration of tramadol, at the dose tested in this study, does not generate significant changes in the variables evaluated in the electrocardiogram, two-dimensional echocardiography and M-mode and ecdoppler, as well as in SpO₂, SBP, DBP and MAP and T°. Although in the present study the PR interval experienced a significant increase at 30 minutes after starting the infusion, the values recorded did not exceed the normal maximum value for the species. This demonstrated that the tramadol doses tested during a continuous infusion of one hour did not produce modifications of rhythm or conduction, neither of the diastolic and systolic function nor of the hemodynamic balance of the animals.

RESUMEN:

Objetivos: Los objetivos del presente estudio fueron evaluar el comportamiento de la actividad eléctrica del corazón, la función sistólica y diastólica, el comportamiento de la presión arterial, la evolución de la oximetría de pulso y la temperatura, luego de la administración de una dosis de carga intravenosa (iv) de 3 mg/kg de tramadol continuado por 2,6 mg/kg/h⁻¹ en caninos Beagle adultos sanos.

Diseño: Estudio prospectivo.

Institución: El presente estudio se realizó en la Unidad de Cardiología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

Animales: Seis caninos Beagle adultos sanos.

Materiales y métodos: Previo a la administración del tramadol se realizó un electrocardiograma de seis derivaciones, ecocardiograma y Doppler cardíaco. Además se midió la saturación arterial de oxígeno (SpO₂), la presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD y PAM) y la temperatura rectal (T°). Luego, los caninos recibieron una dosis de carga de 3 mg/kg de tramadol por vía intravenosa (iv), seguido por 2,6 mg/kg/h⁻¹, repitiéndose las mediciones anteriores a los 5', 15', 30', 45' y 60', posteriores al comienzo de la administración.

Se verificó si existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y durante la infusión de tramadol (1 hora) mediante el test de ANOVA para medidas repetidas, seguido por un post test de Tukey en caso de ser necesario (p ≤ 0.05).

Resultados: Todos los animales manifestaron un efecto sedante moderado. No se encontraron diferencias significativas entre los valores basales y durante la infusión continua de tramadol para las variables FC (frecuencia cardíaca, cpm) y la duración del intervalo QT (expresada en segundos). El intervalo PR (duración del intervalo, seg), experimentó un aumento estadísticamente significativo en el minuto 30 post comienzo de la infusión del tramadol; aunque dicho aumento se mantuvo dentro de los valores límites de referencia para la especie. No se registraron diferencias significativas entre los valores basales y las mediciones realizadas durante la administración de tramadol para las variables estudiadas, con cada una de las técnicas, manteniéndose los mismos dentro de los límites de referencia para la especie. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la SpO₂, PAS, PAD, PAM y T°.

Discusión y conclusiones: Los resultados obtenidos muestran que, en caninos, la administración de tramadol por vía iv, a la dosis empleadas en infusión continua, no genera modificaciones significativas en las variables evaluadas del electrocardiograma, ecocardiografía bidimensional y en formato de modo M y ecodoppler, como tampoco en la SpO₂, PAS, PAD y PAM y T°. Si bien en el presente estudio el intervalo PR experimentó un incremento significativo a los 30 minutos de comenzada la infusión, los valores registrados no superaron el valor máximo normal para la especie. Esto demostró que a las dosis de tramadol ensayadas, durante una infusión continua de una hora, no se produjeron alteraciones de ritmo o conducción, ni de la función diastólica y sistólica ni tampoco sobre el equilibrio hemodinámico de los animales.

Palabras claves: electrocardiografía, ecocardiografía, tramadol, caninos

INTRODUCCIÓN:

El tramadol es un opioide sintético empleado como analgésico en humanos y en animales. Pertenece al grupo de los agonistas μ parciales¹, y ha sido incorporado a la práctica veterinaria hace varios años, siendo su uso dirigido a tratar procesos álgidos. Dentro de las indicaciones del tramadol en veterinaria, resultan de gran importancia el control del dolor leve a moderado, el manejo de la analgesia posquirúrgica y, en ciertos casos el manejo del dolor intraquirúrgico^{1,2}.

El tramadol, aporta efectos sedantes y analgésicos, siendo éstos el resultado de la interacción de esta droga con receptores opioides, especialmente el receptor μ ^{1,2}.

La sobredosis de algunos opioides ha demostrado producir aumento de los intervalos PR y QT y aparición de arritmias en seres humanos y animales^{3,4}. El intervalo QT denominado sístole eléctrica, es el tiempo requerido para la despolarización y repolarización de los ventrículos. El alargamiento del QT está asociado a la aparición de taquiarritmias y muerte súbita³, por lo que resulta fundamental poder registrar si existieran, diferencias a lo largo del tiempo en un mismo paciente, como consecuencia de la administración de un fármaco.

El intervalo PR, o tiempo de conducción atrio-ventricular, es el tiempo transcurrido desde el inicio del impulso eléctrico desde el nódulo sinusal hasta su llegada a los cardiomiocitos de trabajo. Alargamientos del intervalo PR pueden indicar trastornos en la conducción atrio-ventricular (AV). Estas modificaciones que se observan en la actividad eléctrica podrían asociarse en ciertas ocasiones a alteraciones en la función sistólica, con compromiso de la descarga sistólica, que podría impactar negativamente en el equilibrio hemodinámico y la correcta perfusión y oferta de oxígeno a los diferentes tejidos. Asimismo, diversos fármacos depresores del Sistema Nervioso Central comúnmente empleados en la anestesia pueden deprimir en forma directa la actividad inotrópica cardíaca y de esta manera la función sistólica; es por ello que resulta relevante a la hora de decidir emplear opioides en caninos, conocer de antemano el posible impacto cardiovascular por la administración de los mismos.

OBJETIVOS:

Los objetivos del presente trabajo fueron, en primer lugar detectar las posibles modificaciones en la actividad eléctrica del corazón en caninos beagle adultos sanos, durante la administración de tramadol (dosis de carga: 3 mg/kg iv, continuados por 2,6 mg/kg/h⁻¹); tomando como parámetros los intervalos PR; QT y la frecuencia cardíaca (FC), mediante electrocardiografía. En segundo lugar estudiar si la administración de tramadol en infusión continua a las dosis ensayadas, produce modificaciones en la función sistólica diastólica, realizando la evaluación a través de ecocardiografía bidimensional y en formato de modo M y ecocardiografía Doppler (espectral y tisular); por último evaluar el comportamiento de la presión arterial sistólica diastólica y media, de la oximetría de pulso y de la temperatura durante la administración del fármaco.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidados y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA, protocolo 2008/37. Se incluyeron 6 caninos Beagle adultos, 5 machos y 1 hembra, de score corporal 3⁵, de peso entre 11,8 a 15,5kg, provenientes de los Caniles de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires. Previo al comienzo de este estudio, todos los animales fueron evaluados mediante un examen clínico y un perfil de laboratorio de rutina, previos al estudio, a fin de constatar el buen estado de salud para poder ser incluidos en el estudio.

Los equipos utilizados fueron: un electrocardiógrafo Cardio Técnica RG 401 digital de 3 canales, un ecógrafo Sonoscape modelo S8, configurado con un transductor phased array multifrecuencia 2P y un monitor multiparamétrico Cardio Técnica modelo MA 507.

Los electrocardiogramas fueron obtenidos con los pacientes en decúbito lateral derecho, calibrando el equipo a una amplitud de 1mv=1cm, registrando dos derivaciones simultáneas, a una velocidad de 50mm/seg para la medición de intervalos, y 25mm/seg para la obtención de la frecuencia cardíaca. En los electrocardiogramas, se tomaron como variables el intervalo PR (seg), el intervalo QT (seg) y la frecuencia cardíaca (FC, cpm). La FC se obtuvo promediando los valores durante 10 seg para reducir los efectos de la arritmia sinusal. En el caso del intervalo QT se utilizó el QT corregido, realizando la corrección a través de la fórmula de Matsunaga⁶. Los estudios ecocardiográficos bidimensionales y en formato de modo M se realizaron con los animales en estación a través de la ventana paraesternal derecha, en eje corto, a nivel de las cuerdas tendinosas y válvula mitral, y las imágenes de doppler se obtuvieron a través de la ventana paraesternal izquierda, apical de 4 y 5 cámaras, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁷. Se determinaron las siguientes variables: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI, cm), diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI, cm), fracción de acortamiento (FA, %), fracción de eyección (FE, %), separación septal del punto E (SSPE, mm) y velocidad de acortamiento circunferencial (Vcf, circ/seg) a través de la fórmula: $Vcf = [100 \times (DDVI - DSVI) / DDVI] / TEVI$. Los volúmenes ventriculares (ml) se calcularon a través de la fórmula de Teicholz⁸ y el volumen minuto (VM, ml/min) por medio de la fórmula $VM = DS \times FC$. El estudio con Doppler pulsado se efectuó desde la ventana paraesternal izquierda, en la imagen apical de 5 cámaras, utilizando la modalidad espectral pulsada. A partir del flujo transaórtico se determinó el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (TEVI). A través del flujo transmitral se midió la velocidad de la onda E (Vp Em) y la velocidad de la onda A (Vp Am) como así también se obtuvieron los valores de la relación Em/Am. Por doppler tisular se determinaron las velocidades de las ondas E tisular (Vp Et), de la onda A tisular (Vp At) y de la onda S tisular (Vp St). Posteriormente se obtuvieron los valores de la relación entre las velocidades de las ondas Em/Et con el objeto de estimar la presión diastólica final.

Las presiones arteriales sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) (método oscilométrico) se midieron en el miembro anterior izquierdo, la saturación arterial (SpO₂), a través de un sensor recto colocado en la mucosa labial y la temperatura a través de un sensor en el recto, (T°). Para estos tres parámetros se empleó el monitor multiparamétrico previamente descripto.

Luego de realizadas las mediciones basales, los caninos recibieron una dosis de carga de 3 mg/kg de tramadol (Calmador, Laboratorios FINADIET, sn al 5%) iv, seguida por una infusión continua de 2,6 mg/kg/h⁻¹; reiterando la evaluación de todos los parámetros a los 5', 15', 30', 45' y 60' post comienzo de la infusión.

Con los valores obtenidos, se realizó un ANOVA para medidas repetidas seguido por un post test de Tukey en caso de identificar diferencias ($p \leq 0.05$).

Resultados: Todos los animales expresaron un efecto sedante moderado luego de la administración del tramadol. Un solo animal presentó salivación durante la infusión de tramadol en concordancia con un grado mayor de sedación que el resto de los animales.

No se registraron diferencias significativas desde los valores basales y durante la administración de tramadol para las variables electrocardiográficas FC (cpm), QT (seg), pero sí se registró un aumento significativo a partir del minuto 30 de comenzada la infusión del tramadol para el intervalo PR, sin embargo, los valores observados se mantuvieron dentro de los límites de referencia para la especie.

Con la evaluación ecocardiográfica no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la FA (%), FE (%), SSPE (cm), Vcf, DDVI (cm) y DSVI (cm). Con el Doppler pulsado no se observaron diferencias en el TEVI (seg), velocidad de la onda E (Vp Em) y la velocidad de la onda A (Vp Am). El valor para la relación Em/Am fue normal antes y después de la infusión de tramadol. Por Doppler tisular no se observaron cambios en las velocidades de las ondas E tisular (Vp Et), onda A tisular (Vp At) y onda S tisular (Vp St). Tampoco se observaron cambios en la relación Em/Et.

No se detectaron diferencias en los diferentes tiempos para las variables: SpO₂, PAS, PAD y PAM y T°. No se detectó diferencias significativas para los valores de VMC calculados a partir de $VMC = DS \times FC$. Ninguna medición superó el valor de referencia para el peso de cada animal.

Los valores promedios y desviaciones estándares registrados durante el estudio se muestran las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Valores de las variables electrocardiográficas monitorizadas, representadas como medias (desvío estándar), evaluadas antes (basal) y luego de la administración de 3mg/kg seguidos por 2,6 mg/kg/min⁻¹ de tramadol iv en seis caninos adultos.

| | Basal | 5' | 15' | 30' | 45' | 60' |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| P (seg) | 0,039 (0,002) | 0,038 (0,002) | 0,038 (0,002) | 0,038 (0,002) | 0,039 (0,002) | 0,038 (0,002) |
| PR (seg) | 0,080 (0,012) | 0,088 (0,016) | 0,090 (0,016) | 0,103* (0,019) | 0,093* (0,016) | 0,095* (0,019) |
| QRS (seg) | 0,042 (0,004) | 0,041 (0,002) | 0,043 (0,004) | 0,043 (0,004) | 0,043 (0,004) | 0,043 (0,004) |
| QT (seg) corregido | 0,190 (0,006) | 0,200 (0,012) | 0,200 (0,012) | 0,200 (0,017) | 0,203 (0,012) | 0,200 (0,017) |
| FC (c/min) | 90,00 (8,944) | 88,33 (9,832) | 88,33 (9,832) | 78,33 (7,528) | 83,33 (13,66) | 81,67 (14,72) |

* p≤ 0.05

Tabla 2. Valores de las variables ecocardiográficas monitorizadas, representadas como medias (desvío estándar), evaluadas antes (basal) y luego de la administración de 3mg/kg seguidos por 2,6 mg/kg/min⁻¹ de tramadol iv en seis caninos adultos.

| | Basal | 5´ | 15´ | 30´ | 45´ | 60´ |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| FA (%) | 38,67 (2,944) | 38,00 (4,775) | 38,17 (3,817) | 40,33 (4,676) | 36,33 (3,386) | 35,83 (2,994) |
| FE (%) | 76,83 (3,251) | 74,83 (6,274) | 74,83 (3,601) | 71,67 (13,25) | 74,00 (3,795) | 73,83 (3,545) |
| SSPE (mm) | 4,367 (1,875) | 3,533 (2,363) | 4,400 (1,846) | 4,050 (2,230) | 3,983 (2,023) | 4,350 (2,088) |
| DDVI (cm) | 3,13 (0,316) | 3,21 (0,259) | 3,29 (0,175) | 3,293 (0,211) | 3,222 (0,228) | 3,283 (0,181) |
| DSVI (cm) | 1,903 (0,236) | 1,982 (0,285) | 2,028 (0,198) | 1,933 (0,293) | 2,042 (0,231) | 2,092 (0,204) |
| VpEm (cm/seg) | 72,23 (10,71) | 68,83 (6,735) | 69,33 (7,257) | 66,67 (5,750) | 69,50 (7,583) | 73,33 (6,802) |
| VpAm (cm/seg) | 50,91 (6,246) | 44 (5,138) | 47,50 (6,535) | 48,01 (1,808) | 50,67 (5,785) | 51,33 (8,847) |
| TEVI (seg) | 0,182 (0,027) | 0,183 (0,018) | 0,181 (0,013) | 0,168 (0,017) | 0,177 (0,012) | 0,179 (0,018) |
| VpAt (cm/seg) | 7,755 (1,428) | 7,6 (0,525) | 7,878 (1,304) | 7,508 (1,204) | 7,745 (0,86) | 7,735 (0,867) |
| VpEt (cm/seg) | 8,810 (1,861) | 8,557 (1,710) | 7,628 (1,198) | 8,292 (1,894) | 8,010 (2,016) | 8,098 (2,500) |
| Vcf (circ/seg) | 2,17 (0,279) | 2,103 (0,279) | 2,123 (0,254) | 2,487 (0,552) | 2,067 (0,113) | 2,038 (0,191) |
| Em/Am | 9,09 (0,515) | 8,27 (1,53) | 6,5 (0,91) | 9,7 (0,49) | 9,6 (0,92) | 9,34 (1,4) |

Tabla 3. Valores de las presiones arteriales, saturación arterial de oxígeno y temperatura monitorizadas, representadas como medias (desvío estándar), evaluadas antes (basal) y luego de la administración de 3mg/kg seguidos por 2,6 mg/kg/h⁻¹ de tramadol iv en seis caninos adultos. Valores de volumen minuto cardíaco calculados a partir de la fórmula VMC=DS x FC.

| | Basal | 5´ | 15´ | 30´ | 45´ | 60´ |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| PAS (mmHg) | 147,5 (14,76) | 132 (7,64) | 123,8 (13,63) | 129,7 (17,94) | 135,7 (15,27) | 133,5 (8,26) |
| PAM (mmHg) | 107 (15,31) | 97,83 (8,49) | 98,83 (12,35) | 91,17 (9,54) | 109 (21,51) | 105,2 (12,86) |
| PAD (mmHg) | 83,33 (14,18) | 76,33 (12,01) | 79,83 (8,23) | 77,83 (12,42) | 84,17 (21,01) | 82,83 (12,86) |
| SpO ₂ | 96 (2) | 96,83 (2,04) | 96 (2) | 96,67 (1,96) | 96 (1,26) | 97 (1,26) |
| T° | 38,1 (0,09) | 38,27 (0,22) | 38,27 (0,23) | 38,05 (0,12) | 38,03 (0,21) | 37,93 (0,14) |

| | | | | | | |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| VMC (l/min) | 2379 (657.8) | 2366 (188.2) | 2656 (161.9) | 2472 (147.6) | 2209 (383.9) | 2246 (419.2) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|

Discusión y conclusiones: Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que, en caninos Beagle adultos sanos, la administración de tramadol en infusión continua a la dosis ensayada no generó modificaciones electrocardiográficas significativas en el intervalo QT ni en la frecuencia cardíaca. Sólo el intervalo PR experimentó un incremento significativo a los 30 minutos de comenzada la infusión sin superar el valor máximo normal para la especie, y este incremento estuvo en relación a la disminución de la frecuencia cardíaca que produjo el tramadol. De las variables estudiadas la prolongación del intervalo QT fue la de mayor interés debido a su capacidad de inducir arritmias, no superándose el máximo valor de referencia establecido para el perro en 0.25 seg¹⁰. En relación a las variables ecocardiográficas evaluadas, no se observaron diferencias durante la administración de tramadol. Es importante destacar que las dosis ensayadas en el presente estudio superan las frecuentemente utilizadas para el control del dolor en caninos⁹, mostrando de esta manera mayor margen de seguridad para esta droga. El acto anestésico implica, entre otras cosas, la observación de los efectos que las drogas utilizadas pueden producir sobre la actividad cardiovascular. El corazón es responsable de bombear la sangre en cada latido para garantizar una adecuada perfusión de los tejidos y cubrir sus necesidades metabólicas, por ello es fundamental la evaluación de la función sistólica. Los resultados obtenidos permiten concluir que el tramadol en infusión continua durante una hora a la dosis empleada, no induce modificaciones de la actividad eléctrica en caninos. Se puede concluir que, en caninos sanos, la administración de tramadol por vía endovenosa a la dosis ensayadas en infusión continua no genera modificaciones de la función sistólica, como tampoco alteraciones del equilibrio hemodinámico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Friderichs, E; Buschmann, H. (2002) Opioids with Clinical Relevance. En: Analgesics from Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, E. Friderichs, H. Buschmann, C. Maul y B. Sundermann, Ed. Wiley-Vch, Weinheim. Pág 171-247.
2. Karrasch, N. M; Lerche, P, Aarnes, T. K. Gardner, H. L.; London, C. A. (2015) The effects of preoperative oral administration of carprofen or tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing cutaneous tumor removal. *Can Vet J* 2015;56:817–822.
3. Barkin, R. L.; Barkin, S. J.; Barkin, D. S. (2006) Propoxyphene (Dextropropoxyphene): A Critical Review of a Weak Opioid Analgesic That Should Remain in Antiquity. *Am J Ther* 13: 534-542.
4. Page J.; Sullivan H. R; Due S. L.; Slater I H. (1979) Plasma concentrations and electrocardiographic alterations after repetitive administration of propoxyphene to dogs. En: *Toxico AppPharmacol*. Volume 50, Issue 3, 30 September, pages 505-514.

5. Thatcher, C. D; Hand, M. S.; Remillard; R. L (2010). Small animal clinical nutrition: an iterative process. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, et al. Small Animal Clinical Nutrition 5th Ed. Marceline, Missouri: Walsworth Publishing Co 2010;3-21.
6. Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, Inokuma M, Murano H, Shibutani Y (1997). QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. J Pharmacological Toxicological Methods. 38:201-209.
7. Shan, D.J.; De María, A.; Kisslo, J.; Weyman, A. (1978) Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a Survey of echocardiographic measurement Circulation. 58:1072-1083
8. Teicholz L., Kreilen T, Herman M., et al. (1976) Problems in echocardiographic volume determinations : echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. Am J Card 37:7-11.
9. Lamont, L. and Mathews, K. (2007) Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. En: Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. Cuarta edición. Blackwell Publishing, pages 241-271.
10. Agudelo, C. F.; Scheer, P.; Tomenendalova, J. (2011) How to approach the Q-T interval in dogs- state of heart: a review. En: Vet Med 56 (1): 14-21.