

186
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

**SEDACION Y ANALGESIA CON DETOMIDINA
EN EL EQUINO:
ESTUDIO RECAPITULATIVO**

T E S I S

*Que para obtener el Titulo de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA*

P r e s e n t a

José Eduardo Tonatiúh Ramos Vergés

Asesor: M.V.Z. JUAN JOSE ENRIQUEZ OCAÑA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ANALISIS DE LA INFORMACION.....	4
Introducción a los Adrenoreceptores.....	4
Mecanismos involucrados en el fenómeno Alfa-adrenergico.	8
Papel de los A-ARS. en la regulación de la vigilancia y el dolor.....	10
Acción cardiovascular de la Detomidina.....	14
Farmacocinetica de la Detomidina.....	15
Farmacología clinica de la Detomidina.....	16
Efecto analgésico y sedativo de la Detomidina en un modelo de colico usando la vía intravenosa e intramuscular.....	18
Efecto de los sedativos en la función pulmonar en caballos.....	21
Efecto cardiorespiratorio del antagonista(MPV-1248).....	22
Efecto de la Atropina en el funcionamiento cardiaco en caballos sedados con Detomidina.....	23
Función cardiovascular y pulmonar bajo el efecto de la Detomidina en caballos.....	25
FIGURAS.....	27
TABLAS.....	47
LITERATURA CITADA.....	56

RESUMEN

Ramos Vergés José Eduardo Tonatiuh. Sedación y analgesia con Detomidina en el equino: Estudio recapitulativo. (Bajo la dirección de M. V. Z. Juan José Enriquez Ocaña.

La finalidad del presente trabajo fue la de proporcionar a los Medicos Veterinarios Zootecnistas y demás personas interesadas en el tema, una guía en el uso de Detomidina (Domosedan) como sedativo y como analgesico.

Este estudio se realizó obteniendo la información en la biblioteca de la F. M. V. Z. de la UNAM. y del Centro de Información Científica y Humanística (C.I.C.H.), utilizando los bancos C.A.B. y A.B.S. de 1980 a 1989.

Detomidina es un derivado de imidazole que actua como un agonista de los Alfa-2-adrenoreceptores, clinicamente es usado como tranquilizante y analgesico en caballos.

Al ser un Alfa-2-agonista tambien actua en los sistemas cardiovascular y en el respiratorio, produciendo bradicardia, hipotensión, bloqueos atrioventriculares, y cambios en los movimientos respiratorios.

Este farmaco es dosis dependiente, clinicamente se utilizan dosis que van de 20mcg/kg. a 160mcg/kg. Si se quiere utilizar como tranquilizante unicamente, la dosis de 20mcg/kg es la dosis promedio con la que se han obtenido mejores resultados para procedimientos comunes, lograndose una tranquilización por aproximadamente 50 min.

A una dosis de 80mcg/kg se obtiene una buena analgesia por aproximadamente 90 min. y una sedación de aproximadamente 150 min. Existe una correlación entre tiempo de analgesia, tiempo de sedación, dosis y la vía de aplicación, ya sea intramuscular o intravenosa.

INTRODUCCION

A mediados de los años setentas se desarrollaron varios proyectos para encontrar nuevos farmacos que tuvieran acción en el Sistema Nervioso Central.

El principal objetivo de estos proyectos fue encontrar un compuesto que pudiera tener efectos sedativos y analgésicos en las grandes especies.

La detomidina (DOMOSEDAN)* es un compuesto no narcótico que tiene efectos analgésicos sedativos y de tranquilización potentes.

El ingrediente activo es químicamente un 4(5)-(2,3- Dimetilbenzil)imidazole Hidrocloride.

La detomidina es un agonista alfa 2 adrenoreceptor y por eso se pueden observar efectos simpaticomiméticos después de su administración, como incremento inicial de la presión sanguínea y decremento de la frecuencia cardiaca.

En la actualidad, los médicos veterinarios que se ven relacionados con el manejo de equinos, requieren de una sujeción química, combinada con una sedación y analgesia profundos; debido a la sofisticación de los procedimientos médicos y de diagnóstico y al temperamento característico de esta especie.

Existen en el mercado productos que no satisfacen totalmente esta combinación de propiedades, por ejemplo, la Acepromazina que tiene una baja acción analgésica, la xilazina que tiene un efecto analgésico corto y no uniformemente distribuido sobre la superficie del cuerpo; o productos que solo tienen efectos analgésicos, como la morfina y sus derivados, pero que pueden causar trastornos en el comportamiento y por eso se requiere la combinación con un agente sedativo.

La sedación es requerida para una multitud de procedimientos clínicos, ya sean diagnósticos o de tratamiento, entre ellos podemos mencionar, paracentesis, palpación rectal, endoscopias, sondeo nasoesofágico, suturas, cirugías menores, tomas radiograficas, fistulas recto vaginales, herrajes, biopsias uterinas, entre otros.

Los signos de tranquilización se pueden observar después de dos minutos de aplicada la detomidina y se inician con la depresión generalizada del caballo, baja la cabeza hacia el piso, relajación del bello inferior, relajación del pene, pérdida de la habilidad para reconocer obstáculos, incoordinación, incapacidad para caminar, disminución de la frecuencia cardíaca y disminución entre la distancia de las puntas de las orejas. (2)

Las propiedades de la detomidina como analgésico potente son utilizadas en algunos casos como cólicos, pleuritis, laminitis, castraciones, entre otros. (4,12)

La duración de la sedación y la analgesia depende de la dosis y de la vía de aplicación.

Las dosis más comúnmente utilizadas son de 5, 20, 80, y 160 mcg por kilogramo de peso corporal, dependiendo del efecto que se desee obtener del producto.

A dosis de 5 mcg/kg/iv se obtiene poca sedación y ninguna analgesia. A dosis de 20 mcg/kg/iv. se pueden observar signos de sedación durante 1.5 horas y analgesia hasta por .5 horas dependiendo el grado y tipo de dolor.

A dosis de 80 mcg/kg/iv se obtuvo hasta .70 horas de analgesia y 2.70 horas de signos de tranquilización.

A dosis de 160 mcg./kg/iv. se obtuvieron signos de tranquilización hasta por 3 horas y de analgesia hasta por 2.75 horas.

Se ha encontrado que a las dosis más altas (80 y 160 mcg/kg) los picos de analgesia ocurren 15 min. después de la administración endovenosa y 30 a 45 min. después de la administración intramuscular. (2)

A dosis entre 40 y 80 mcg/kg. se puede castrar caballos de pie sin la necesidad de aplicar ningún otro medicamento o anestésico local. La operación se inicia 15 min. después de la aplicación de la detomidina y termina aproximadamente 10 minutos después.

Los resultados de los estudios realizados sugieren que este tipo de cirugías se pueden realizar con toda seguridad ya que los niveles de analgesia y tranquilización son adecuados.

Los efectos colaterales no deseados que hasta ahora se han observado son: Sudoración, prolapso del pene, temblores musculares ocasionales, piloerección, ataxia. Estos efectos solo se han observado cuando se utilizan las dosis más altas (80 y 160 mcg/kg.) y fueron totalmente reversibles. (10)

* Farnos Group Ltd., Turku, Finland.

ANALISIS DE LA INFORMACION

FARMACOLOGIA BASICA

INTRODUCCION A LOS ADRENORECEPTORES.

El espectro de la respuesta simpática es producido por impulsos hormonales y neuronales. Adrenalina, Noradrenalina y otras catecolaminas liberadas de la médula adrenal alcanzan sus blancos en la cama vascular y tienen poco acceso a estructuras extravasculares.

El Sistema Nervioso simpático tiene su distribución anatómica en los órganos periféricos.

En la sinapsis de las neuronas simpáticas se libera noradrenalina que transmite a los receptores en el órgano efector, una proporción de ese transmisor se difunde dentro de la corriente sanguínea. (3)

Los receptores postsinápticos se han clasificado en alfa y beta adrenoreceptores y utilizan un antagonista específico, éstos receptores tienen diferentes preferencias por los agonistas.

En el cerebro las neuronas noradrenérgicas tienen una distribución estructural específica y son consideradas como los cables que transmiten las señales de sus terminales y liberan noradrenalina para transmitir. Fisiológicamente los sistemas se clasifican de acuerdo a su transmisor químico, farmacológicamente los compuestos simpáticos inducen respuestas simpáticas.

Los agonistas completos inducen máxima activación en el receptor mediante la respuesta, un antagonista completo inhibe totalmente la respuesta. Un antagonista parcial induce una respuesta parcial con actividad disminuida.

SUBTIPOS FARMACOLOGICOS DE ADRENORECEPTORES.

Los subtipos de los adrenoreceptores establecidos se aprecian en la figura 1 y tabla 1.

La información acerca de los biomecanismos de estos receptores progresa rápidamente, podemos postular que los B-adrenoreceptores, operan con activación de la Adenil Ciclasa incrementando el cAMP en la célula. (8)

Los A-1-Adrenoreceptores (A-1-ARS) están incrementando la movilización del ion Ca^{++} intracelular.

El mecanismo de los Alfa-2-Adrenoreceptores (A-2-ARS) puede ser diferente en diferentes células; estos están regulando el voltaje sensitivo de los canales de calcio en el músculo liso y bviamente neuronas, pero en algunas células operan reduciendo el cAMP.

LA MODULACION DE LA LIBERACION DE TRANSMISORES

La noradrenalina es capaz de inhibir la liberación presináptica de los A-2-ARS, este efecto local modula la cantidad de transmisor liberado por los impulsos eléctricos a lo largo de la membrana neuronal.

La modulación presináptica no se limita a la autoinhibición de las neuronas, en principio se han demostrado tres nuevas formas de modulación:

1.- Mediadores formados en el tejido postsináptico como las prostaglandinas e histamina.

2.- Otros neurotransmisores de las neuronas adyacentes como la acetilcolina que inhibe la liberación de la noradrenalina.

3.- Sustancias que llegan a los tejidos a través de la circulación como, hormonas, catecolaminas circulantes, drogas, etc.

Los A-2-ASTienen influencia en la liberación de noradrenalina, 5-Ht, acetilcolina y dopamina.

La inhibición de la modulación específica de los A-2-Agonistas (A-2-AG) está dada por la detomidina y la medetomidina. Estos compuestos tienen un efecto más profundo en la liberación de noradrenalina en el cerebro pero no limitan el sistema neurotransmisor.

Los diferentes mecanismos de modulación se muestran en la figura 2.

Los A-2-ARS en diferentes tipos de neuronas tienen diferentes enlaces característicos hacia los compuestos farmacológicos.

Es evidente que la modulación presináptica en la transmisión nos da nuevas posibilidades de efectos farmacológicos.

COEXISTENCIA DE LOS NEUROTRANSMISORES CLASICOS Y LOS PEPTIDOS.

Además de noradrenalina, algunas neuronas contienen neuropeptido-Y (NPY). Para el músculo liso vascular NPY es de 10 a 100 veces más potente que la noradrenalina como vasoconstrictor y este efecto no bloquea los alfa bloqueadores como la fentolamina. El concepto es esquematizado en la figura número 3.

El NPY es guardado con sodio en vesículas grandes y densas, el péptido es sintetizado en el cuerpo de la célula y transportado por la corriente axonal hacia la terminación nerviosa.

La calidad de los granulos de neurotransmisor liberado es diferente en diferentes clasificaciones de neuronas.

Los receptores presinápticos, aparentan inhibir la liberación de los granulos, las drogas pueden modular este espectro.

El tratamiento crónico con drogas puede cambiar el contenido neuronal de péptidos.

SUBTIPOS Y FUNCIONES DE LOS ALFA-ADRENORECEPTORES

La noradrenalina es regulada por su propio mecanismo de retroalimentación mediado por ARS presinápticos que tienen naturaleza independiente a los alfareceptores postsinápticos en las células efectoras, así el concepto de pre y post sinápticos ha quedado establecido. (8)

La disponibilidad de los subtipos de compuestos de compuestos selectivos, permiten la subdivisión de A-ARS en A-1 y A-2 basándose en la selectividad diferencial por una variedad de agonistas y antagonistas. El concepto se esquematiza en la figura 4.

SUBCLASIFICACION DE ALFA-ADRENORECEPTORES

SUBCLASIFICACION ANATOMICA

Los receptores del sistema nervioso autónomo se subdividen de acuerdo a su localización anatómica en pre y post sinápticos. Los receptores situados en los órganos blanco inervados por el sistema adrenérgico están localizados fuera del cuerpo de la neurona postganglionar y se les llama receptores post sinápticos. La estimulación con un agonista, ya sea endógeno (noradrenalina) o una droga sintética, produce un efecto fisiológico, como vasoconstricción cuando los A-ARS estén en el músculo liso vascular.

Los A-ARS presinápticos están localizados en las membranas varicosas de las neuronas simpáticas postganglionares. La estimulación de los A-ARS presinápticos reduce la liberación de neurotransmisor vía retroalimentación negativa.

Existe suficiente evidencia que nos indica que no todos los A-1-ARS se localizan postsinápticamente y no todos los A-2-ARS están localizados presinápticamente.

Los A-2-ARS postsinápticos producen vasoconstricción y coexisten con los clásicos A-ARS postsinápticos.

Algunos estudios sugieren que los A-ARS postsinápticos vasculares que se localizan en la unión del neuroefector son del sub tipo alfa-1, mientras que los que están a cierta distancia de la unión neuroefectora son del subtipo A-2.

SUBCLASIFICACION FARMACOLOGICA

Los terminos A-1 y A-2-ARS indican unicamente la preferencia de los receptores por agonistas o antagonistas.

Esto no se refiere a la localización respecto a la terminación nerviosa o a la sinapsis. Ahora es generalmente aceptada la subclasificación farmacológica en los subtipos A-1 y A-2 y que proveen una clasificación mas confiable en la basada en la localización anatómica. (13, 8)

La selectividad de varios A-ARS agonistas y antagonistas se muestran en las tablas 2 y 3.

Entre los agonistas, metoxamina, amidefrina, cirazolina seguida de fenilefrina, son altamente selectivos para A-1-ARS, mientras clonidina, M7, Uk-14304, BHT 920 y BHT 933 son selectivos para A-2-ARS.

El neurotransmisor natural, noradrenalina, es relativamente mas selectivo, la adrenalina manifiesta una ligera selectividad por los A-2-ARS. La dopamina es un A-ARS agonista estimulando preferentemente a los A-2.

Existe un numero de compuestos con una estructura general de 4(5)-sustituto ARIL ALQUIL IMIDAZOLES, incluyendo detomidina, que han mostrado ser hipotensivos, bradicardicos y sedativos. La acción cardiovascular de estos compuestos es semejante a la clonidina y otros A-2-Agonistas.

La detomidina es preferentemente agonista A-2-ARS en la periferia y Sistema Nervioso Central.

En adición a los agonistas, los A-ARS antagonistas son utilizados como herramientas para probar la subclasificación de los A-ARS.

OTROS POSIBLES SUBTIPOS DE ALFA ADRENORECEPTORES

basados en la clasificación farmacológica, el analisis a la respuesta de varios tejidos ha mostrado que la potencia absoluta y relativa a los agonistas y antagonistas, varia en una forma que no es la satisfactoria en el marco de los subtipos originales de los A-ARS, pero hasta ahora no se tienen las bases suficientes para dividir los A-ARS en mas subtipos.

FUNCION DE LOS ALFA ADRENORECEPTORES

Se han iniciado estudios acerca de la distribución y funciones de los adrenoreceptores en varios organos y tejidos del organismo, y ahora se tiene un patrón global de distribución. Usando ligaduras marcadas, los A-ARS han sido identificados en el hígado y musculo liso, cerebro, pulmón, corazón, glandulas submandibulares, riñón y plaquetas.

Ejemplos de respuestas mediadas por los A-1 y A-2-ARS se dan en las tablas 4 y 5.

Las respuestas mediadas por los A-1-ARS incluyen: Contracción del músculo liso en vasos sanguíneos, iris, ureter, y en la mayoría de los esfínteres, músculos pilomotores, la relajación de músculo liso en estómago e intestino, la secreción de las glándulas sudoríparas y salivales. Estos A-1-ARS pueden activar la glicogenólisis en hígado y tejido adiposo, inotropismo y glicólisis en el corazón, aunque esta respuesta es más potente por la activación de receptores Beta adrenérgicos.

Los A-2-ARS median la inhibición de la liberación de neurotransmisor liberado de las terminaciones nerviosas, agregación plaquetaria, lipólisis en tejido adiposo, y la liberación de insulina en anreas

Los A-2-ARS en el cerebro, que median la acción hipotensiva de la clonidina y que son afines a la droga probablemente se localizan postsinápticamente y son un A-2-Subtipo.

Estos A-2-ARS están probablemente involucrados en la mediación de la sedación y la analgesia.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL FENOMENO ALFA-ADRENERGICO

SUBCLASIFICACION A NIVEL CELULAR.

Los A-1 y A-2-ARS poseen diferentes mecanismos para mandar la señal.

Los A-Agonistas como muchos neurotransmisores ejercen su acción alterando la concentración de Ca^{++} o de la Adenosina Ciclica 3'5'-monofosfatasa (cAMP) en las células blanco.

Ahora se tiene evidencia que los A-1-ARS se pueden distinguir de los A-2-ARS por sus diferentes efectos en el Ca^{++} y el cAMP. En contraste, los Beta Adrenoreceptores y los A-2-ARS, que se acoplan a la membrana unidos a la enzima Adenil ciclasa.

ALFA-1-ADRENORECEPTORES

Se sabe que los A-1-Adrenérgicos responden involucrando un incremento en el calcio y que el Ca^{++} en su mayoría ejerce efectos intracelulares uniéndose con la Calmodulina, que es una proteína regulatoria dependiente de Ca^{++} . Figura numero 5.

El complejo Ca^{++} Calmodulina interactúa con varias enzimas y otras proteínas intracelulares, alterando su actividad y produciendo varias respuestas fisiológicas.

El aumento de Ca^{++} inducido por una estimulación A-1-Adrenérgica vascular o de otros músculos lisos esta iniciando la liberación de Ca^{++} de reservas internas del retículo sarcoplásmico y de la membrana del plasma.

La liberación interna de Ca^{++} iónico es responsable de la fase inicial de la contracción, que es sucedida de un componente tónico dependiente de Ca^{++} iónico extra celular e incrementa la permeabilidad al Ca^{++} iónico de la membrana. El aumento de la permeabilidad da como resultado la apertura de los canales operados por Ca^{++} iónico.

El evento primario en la activación de A-1-ARS anterior al cambio en el Ca^{++} intracelular, es una baja en Fosfatidil-4,5 bifosfato en la membrana, que produce dos mensajeros intracelulares, mioinositol-1,4,5-trifosfato. (Ip3) y 1,2-Diacilglicerol (DAG). Ip3 causa la liberación del Ca^{++} del retículo endoplasmático, produciendo un rápido aumento en el Ca^{++} . El Diacilglicerol puede producir efectos de activación al Ca^{++} -Fosfolípido dependiente Protein Quinasa que fosforila y altera la actividad de las proteínas celulares.

ALFA-2-ADRENORECEPTORES

Los Beta y los A-2-Receptores Adrenergicos esta unidos a la Adenil Ciclasa y regulados por proteínas; La activación de estos receptores altera los niveles intracelulares de cAMP. Figura numero 5.

Los subtipos B-1- y B-2- ejercen su acción estimulando la Adenil Ciclasa a través de la proteína reguladora (Gs) mientras algunas de las respuestas de los A-2-ARS esta dada por la baja en cAMP dada la inhibición de Adenil Ciclasa.

La activación de los A-2-ARS promueve su unión a la (Gi) resultando en una inhibición de la actividad de la Adenil Ciclasa y la proteína Quinasa A.

La inhibición de la Adenil Ciclasa en los A-2-Adrenergicos ha sido demostrada en plaquetas, tejido adiposo, hígado y páncreas.

La activación de las plaquetas por los A-2-ARS produce agregación y liberación del contenido de los granulos, pero estos cambios no siempre se le atribuyen a la reducción en cAMP, esto sugiere que puede ocurrir por otro mecanismo diferente.

La vaso constricción mediada por los A-2-ARS postsinápticos a mostrado mayor dependencia dentro de la movilización de Ca^{++} extracelular.

EL PAPEL DE LOS ALFA ADRENORECEPTORES EN LA REGULACION DE LA VIGILANCIA Y EL DOLOR

Vigilancia quiere decir la habilidad del organismo para adaptarse a los cambios en el medio.

Vigilancia de esta manera es la prontitud de respuesta a estímulos produciendo un cambio de conducta.

La vigilancia depende de la actividad neuronal en diferentes partes del Sistema Nervioso. El control de la vigilancia consiste en moderar varias redes locales en diferentes partes del cerebro. El incremento total de la vigilancia esta acompañado de la activación de la corteza cerebral con un incremento en la actividad neuronal, el nivel de la actividad cortical puede ser monitoreado con electroencefalograma. (11)

Cuando las neuronas se ponen mas activas, actúan menos sincronizadas, con una disminución en la amplitud y mezclando la frecuencia de la actividad, esto produce un incremento en el tono muscular y signos de activación del Sistema nervioso simpático.

Farmacológicamente, agentes estimulan o bloquean los adreno receptores que tienen marcada influencia en la vigilancia. Especificamente mejoran la transmisión Noradrenérgica e incrementan la actividad en varios sistemas.

Los A-1-Estimulantes excitan la corteza cerebral e inducen un estímulo produciendo agitación e incremento en la actividad locomotora. Los antagonistas A-1 como la Fenoxibenzamina contraatacan esto.

En el núcleo del tallo cerebral está el Locus Coeruleus y gran proporción de sus neuronas son noradrenérgicas, la estimulación del LC causa excitación en animales y el daño en éste sistema conduce a un decremento en el despertar. La inyección sistémica de estimulantes de los A-2-ARS como la clonidina produce disminución en la actividad de las neuronas en el LC. La clonidina de esta manera reduce la rapidez del animal para reaccionar. Otros A-2-Agonistas se han encontrado y se usan como sedativos en veterinaria. (11)

Otro posible mecanismo de acción de los sedantes es la influencia sobre los A-2-ARS dando como echo que muchos sistemas neuronales en el cerebro son inhibidos por adrenalina de los pre y post sinápticos A-2-receptores. De esta manera la liberación de noradrenalina es directamente modulada por una retroalimentación inhibitoria que se realiza en las terminales nerviosas y el efecto sedativo de los A-2-Agonistas puede resultar de la inhibición del LC directamente y de las proyecciones nerviosas. Los A-2-ARS antagonistas como la Yohimbina incrementan la actividad del LC y de las neuronas corticales aumentando el comportamiento de excitación.

Aparte de su acción sedativa los A-2-ARS tienen propiedades analgésicas específicas. Es importante entender que el dolor comprende varios aspectos, el aspecto sensorial y el del comportamiento.

Estos agentes tienen influencia en el estado de vigilancia, reacciones motoras, reflejos autonómicos y en funciones neuroendocrinas y por lo tanto tienen influencia en la experiencia del dolor.

El dolor resulta de la activación de las terminaciones nerviosas en el tejido traumatizado. Los nervios aferentes son de 2 tipos, fibras C desmielinizadas y fibras A deltas mielinizadas que se proyectan en el cuerno dorsal en el cordón espinal donde excitan neuronas espinotálamicas, a través del neurotransmisor péptido o sustancia P. Las neuronas espino tálamicas se proyectan en el Talamus, contactando varios centros autonómicos y de control motor. (13)

La aplicación local de noradrenalina y agonistas adrenergicos como la clonidina resulta muy efectivo para inhibir la excitabilidad de las fibras C. Esta es una proyección adrenergica del Locus Coeruleus (LC), y se ha demostrado que el LC inhibe la transmisión nociceptiva en el cordón espinal.

Las neuronas del LC son inhibidas por un sistema A-2-Agonista, además son inhibidas por la activación de los A-2-ARS.

La administración de A-2-Agonistas ha demostrado tener efectos analgésicos en varios estudios. La acción puede ser espinal pero probablemente también resulte de la depresión directa de las neuronas noradrenergicas en el tallo del cerebro que inhibe el sistema 5-Ht modulador del dolor.

FARMACOLOGIA DE DETOMIDINA Y OTROS A-2-ARS AGONISTAS EN EL CEREBRO

La presencia de A-2-ARS en las terminaciones nerviosas adrenergicas que se modulan con la liberación de noradrenalina tienen un sistema de retroalimentación negativa.

Los receptores presinápticos y los clásicos postsinápticos A-ARS difieren con respecto a su relativa actividad y activan a los agonistas y antagonistas por esto se les llama A-1 que es el postsináptico que está en el músculo liso vascular y A-2 que es el receptor vascular de las terminaciones nerviosas.

EFFECTO DE LA DETOMIDINA EN LOS A-ARS

La interacción de la detomidina con los A-ARS ha sido bien estudiada, los A-ARS agonistas son capaces de inhibir la contracción del vaso deferente inducida eléctricamente; esto es que es capaz de inhibir la liberación del transmisor motor por activación en los A-2-ARS presinápticos. (13)

La habilidad de la detomidina de suprimir la fuerza de contracción es aproximadamente igual a la de la clonidina y 20 veces mas fuerte que la de la xylazina. El efecto de la detomidina en el vaso deferente puede ser inhibido unicamente por antagonistas que poseen selectividad por los A-2-ARS como el Idazoxall y la Yohimina. Verificandose así que el mecanismo para disminuir la transmisión motora es a través de un A-2- mediador.

Los efectos postsinapticos de los A-ARS se estudian en el músculo anococcigeo de la rata en los que la contracción muscular es mediada por los A-1- receptores postsinapticos.

Se ha demostrado que la detomidina, clonidina y xylazina tienen actividad estimulando postsinapticamente, el efecto solo se logra a muy altas concentraciones. probando con esto que solo son unos agonistas parciales.

La detomidina ha demostrado que tiene gran afinidad hacia los sitios A-2- receptores y esto se compara con la de la ligadura 3H-clonidina. Ver tabla 6.

Estos hallazgos in vitro han demostrado que la detomidina es un potente agonista selectivo para pre y post A-2-ARS.

EFFECTO DE LA DETOMIDINA EN LOS A-2-ARS CENTRALES

Las neuronas noradrenergicas centrales tienen dos diferentes funciones, axon terminal (presinaptica) A-2-ARS que está involucrada en la modulación local de la liberación de calcio dependiente de noradrenalina. Y la función somato dendritica A-2- receptores están involucrados en la inhibición en el disparo de la neurona. La estimulación de A-2-ARS en cerebro induce una respuesta farmacodinamica característica que incluye: sedación, analgesia, hipotermia, bradicardia e hipotensión.

EFFECTO SEDATIVO

Los receptores centrales que actúan en la vigilancia tienen características de A-2-ARS presinaptico y por esto es fundamental; el papel del sistema de los A-2- Adrenergicos en la regulación del estado de la vigilancia.

Despues de la administración de la detomidina se produce una disminución de la actividad motora espontanea, pero no induce a la perdida de los reflejos aun a dosis muy altas, sin embargo la xylazina si produce perdida de reflejos a dosis altas.

La detomidina induce sedación y esta puede ser bloqueada por A-2- bloqueadores selectivos como el idazoxan o yohimbina.

EFECTO ANALGESICO

La detomidina tiene un potente efecto antinociceptivo y este efecto es dosis dependiente. Existen dos teorías sobre el mecanismo de acción para producir analgesia:

1.- Inhibición de la actividad de las neuronas noradrenergicas que regulan el dolor en el SNC.

2.- La activación de los A-1-ARS incrementa la actividad noradrenergica y esta produce antinocicepción probablemente a nivel espinal.

Se ha demostrado que la detomidina solo es antagonizada por bloqueadores A-2- seectivos, esto sugiere que el poder analgesico está mediado solo por el sistema A-2.

La detomidina no produce mayor depresión a dosis altas pero si produce un claro incremento en la analgesia si se aumenta la dosis.

EFECTO HIPOTERMICO

Se sabe que la clonidina que tambien es un A-2-Agonista baja la temperatura corporal a través de un mecanismo central de A-2-ARS.

La detomidina tiene dos distintos efectos en la temperatura, a bajas dosis produce hipotermia y a dosis altas la temperatura retorna a lo normal o arriba de lo normal.

EFECTO MIDRIATICO

En varios estudios se ha demostrado que los A-2-Agonistas incluyendo la detomidina son capaces de inducir midriasis en animales a través de los A-2-ARS centrales.

Los A-2-Agonistas estimulan los A-2-ARS de las neuronas del nucleo de Edingel Westphal que tienen la inervación parasimpática del iris reduciendo el tono del musculo pupiloconstrictor produciendo una dilatación de la pupila.

EFECTO DE RETROALIMENTACION NEGATIVA DE LA NORADRENALINA EN EL CEREBRO

La detomidina produce una inhibición en la liberación, metabolismo y eliminación de la noradrenalina en el SNC. Este mecanismo es dosis dependiente .

ACCION CARDIOVASCULAR DE LA DETOMIDINA

Los A-2-ARS están ligados a una acción hipotensiva y bradicárdica. La detomidina estimula los A-2-ARS en el sistema cardiovascular y este efecto está involucrado en la regulación de la presión sanguínea en el SNC.

En rata solo grandes dosis (.03-.3 MCG/KG/sc) reducen la presión arterial pero la frecuencia cardíaca se reduce con dosis mas pequeñas y no tiene significación en la presión sanguínea. En contraste la xylazina es hipotensiva y bradicárdica. La máxima disminución en la presión arterial y la frecuencia cardíaca inicia despues de una aplicación de 10 mg/Kg/sc.

En ratas anestesiadas la inyección intravenosa de detomidina al principio induce a un incremento de la presión arterial, seguido de una sustancial hipotensión, mientras que la frecuencia cardíaca cae inmediatamente.

En gatos anestesiados la inyección IV de detomidina induce a cambios en la presión sanguínea y la FC obteniendo una respuesta similar a la de las ratas anestesiadas.

El efecto hipotensivo y bradicárdico de la detomidina es dosis dependiente.

Estudios en caballos han demostrado que la detomidina no induce una marcada hipotensión. (5)

Efectivamente la detomidina de modo sorprendente tiene una pobre habilidad para reducir la presión sanguínea en animales conscientes, aunque en animales anestesiados es un agente hipotensor y bradicárdico con gran actividad y su patron de acción cardiovascular se parece al de la clonidina. Con un aumento transitorio de la presión sanguínea seguido por una disminución gradual, la bradicardia se inicia inmediatamente despues de la administración.

La respuesta vasopresora de la detomidina puede ser atenuada si se usan drogas bloqueadoras de los A-2-AES, como prazosin, yohimbina e idaxozan. Lo mismo sucede a la xylazina. (5)

El tratamiento previo con prazosin, que es un antagonista selectivo para A-2-ARS causa que las curvas de respuesta a la detomidina y xylazina bajen mas gentilmente, indicando que los A y B-ARS participan independientemente en la vasoconstricción.

La detomidina e aproximadamente 20 veces mas potente en el sistema cardiovascular de animales anestesiados que la xylazina.

FARMACOCINETICA DE LA DETOMIDINA.

Se ha estudiado en el equino usando una tecnica nueva de detomidina marcada con tritio y ya se han obtenido algunos resultados con la tecnica de radioinmuno ensayo.

Los resultados demostraron una distribución rapida en tejidos incluyendo cerebro, en las curvas de suero plasmatico en las diferentes especies se encontro primero una fase de distribución con una vida media de unos cuantos minutos y una redistribución con una vida media de .5-2.5 horas, esta fase de redistribución es un factor importante que determina una relación directa entre dosis efecto y terminación de los efectos clinicos .(9)

La vida media de eliminación varia entre 9.7 y 22.1 horas dependiendo de la especie y del metodo de analisis. Atraves de la orina se elimina la mayoria de los metabolitos de este producto y una pequeña fracción tambien se detecta en heces.

El rango total de excreción va de 48 a 81% de la dosis en tres dias. Se han observado algunos residuos en los tejidos de vaca 24 horas despues de la dosis a concentraciones de partes por billon. No se han encontrado diferencias en la eliminación entre la inyección intravenosa y la intramuscular.

Adicionalmente a la potencia de distribución en los tejidos en general se encuentran niveles altos de la droga en el cerebro comparados con el plasma, esto nos permite saber que tiene un facil acceso atravez de la barrera hematoencefalica. Ver figura 6.

PARTE 11

FÁRMACOLOGIA CLÍNICA DE LA DETOMIDINA.

EFICACIA Y DURACION DE LA SEDACION Y LA ANALGESIA DEPENDIENDO DE LA DOSIS.

La sujeción química combinada con una rápida, pero profunda sedación aunado a una buena analgesia, es una de las demandas más importantes que hacen los médicos veterinarios que realizan su práctica en equinos. (2)

Los parámetros clínicos para evaluar la sedación son los siguientes:

- 1.- Determinación de la distancia entre la nariz y el piso, el labio inferior y el piso, y la distancia entre las puntas de las orejas.
- 2.- Relajación del belfo inferior (si o no), Relajación del pene (si o no), y caída del parpado superior. (ligero, medio, mucho).
- 3.- Evaluación Clínica de la realización de procedimientos clínicos. de 0 a 3 (excelente sedación).
- 4.- Respuesta al ruido producido por una explosión producida por vacío. (reacciona 0, no reacciona 3)
- 5.- Habilidad para reconocer un obstáculo: si lo libra con todos los miembros (0), si no puede caminar (6).
- 6.- frecuencia cardíaca (medida a los 60 seg. de la inyección).

Los parámetros clínicos para evaluar la analgesia son :

Se aplicaron electrodos en forma de collarín en la banda coronaria de los cuatro miembros, los electrodos fueron conectados a un generador de choques electricos.

La respuesta positiva al dolor se daba cuando el animal respondia elevando el miembro.

Un electrodo más se aplico en el área perineal y la respuesta era positiva cuando el animal contraía el esfínter anal.

La primera determinación es la de la distancia entre la punta de la nariz y el piso. Ver figura número 7.

Con dosis bajas de Detomidina 5mcg/kg. solo el 33% de los animales presentaron signos evidentes de sedación.

A dosis de 20mcg/kg. y mayores, todos los animales mostraron signos de sedación. A dosis mayores no aumentaban los signos de sedación pero si la duración de los signos. Ver figura 8 y 9.

El parametro mas complicado para evaluar fue la observación de la caída del párpado superior y la relajación del pen; Pero todos los caballos tratados con xilazina mostraron esta condición.

La respuesta a la xilazina (i.v.) fue mejor que la de la dosis mas baja de detomidina (5 mcg/kg). Esto es evidente en la evaluación clinica en la que a dosis de 20 mcg/kg dio niveles de sedación satisfactorios por casi una hora y la xilazina a dosis de 1.1 mg/kg fue menos satisfactoria y una vida media muy corta (15-30 min). Ver tabla numero 7 y 8.

El metodo desarrollado para medir la analgesia nos permitio la determinación de cambios en la tolerancia al dolor, y se demostro que la respuesta es dosis dependiente. La duración de la analgesia para las cuatro diferentes dosis en los miembros anteriores se observa en la figura numero 10 y para los miembros posteriores ver figura numero 11.

Para el area perineal ver la figura numero 12.

La aplicación de la detomidina atravez de la va intamuscular se observo que a dosis subclinicas no produce ni sedacion ni analgesia. Todos los animales respondieron a dosis altas de detomidina aplicada intramuscularmente. ver tabla 7.

La detomidina intramuscular demostro que a dosis de 5 y 20 mcg/kg no produjo analgesia en los miembros anteriores ni posteriores. Solo a dosis de 80 y 160 mcg/kg se obtuvo analgesia en miembros anteriores y posteriores.

A dosis de 5 y 20 mcg/kg intravenoso es mas analgesico y sedativo que si se aplicara intramuscular. A 20 mcg/kg el maximo efecto sedativo se obtiene mas rapido y mas profundo si se aplica intravenosamente.

Entre 80 y 120 mcg/kg la eficacia y duracion entre intravenoso e intramuscular desaparecen.

A 20 mcg/kg intravenoso es un buen analgesico y si se aplica intramuscularmente, esta dosis no produce analgesia.

A dosis de 80 y 120 mcg/kg intramuscular, el punto de actividad se inicia 15 minutos despues, pero la analgesia tiene la misma duracion que si se aplicara intravenosamente. (12)

En el area perineal, unicamente se obtiene analgesia si la via de administracion es iv. Ver figura numero 12.

La xilazina a dosis recomendada intravenosamente provee sedacion y analgesia similar a la obtenida con la dosis minima recomendada para la detomidina (20 mcg/kg), y si se aplica intramuscularmente es menos efectiva como sedante y no se obtiene efecto analgesico. El punto maximo de analgesia con 80 y 160 mcg/kg intravenoso ocurre 15 minutos despues de su aplicacion, por via intramuscular despues de 30 y 45 minutos.

Esta diferencia se puede explicar si se conoce el mecanismo de acción de la detomidina. Si se aplica intravenosamente, los A-2-receptores en el SNC se ocupan rápidamente y esto determina una larga y profunda sedación y analgesia, después de la aplicación intramuscular, los niveles altos de la droga arriban tarde al SNC y a concentraciones menores.

Todos estos datos nos indican que para la mayoría de los propósitos la dosis de 20 mcg/kg provee suficiente sedación y analgesia; si se incrementa la dosis también se incrementa la duración de los efectos sin que disminuya la seguridad para el animal.

EFFECTO ANALGESICO Y SEDATIVO DE LA DETOMIDINA EN UN MODELO DE COLICO USANDO LA VIA INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR.

El mecanismo para producir dolor abdominal en el caballo consiste en el introducir quirúrgicamente un balón dentro del ciego y dejando una fistula cecal, a través de la cual se conecta un manómetro para monitorear la presión a la que el balón es inflado; se infla el balón hasta lograr una presión de 30-40 mm de Hg, similar a la presión producida por una distensión del ciego por gas; el gas confinado dentro del balón presiona las paredes del ciego, produciendo los signos clásicos de dolor abdominal. El control de la presión se logra mediante el uso de una bombilla de mano. (4)

Los signos más comúnmente observados en caballos con dolor abdominal (colico) son los siguientes:

- 1.- patear el piso.
- 2.- inquietud.
- 3.- voltear a ver su flanco.
- 4.- estirar el cuerpo.
- 5.- estirar el cuello y elevar el befo superior.
- 6.- patearse el abdomen.
- 7.- ausencia de apetito.
- 8.- dejarse caer al piso.

Cada uno de los parámetros (signos de colico) se han clasificado de normal a severo de 0 a 3 respectivamente.

PARAMETRO	VALOR	RESPUESTA AL DOLOR	DEFINICION
1	0	NO	QUIETO SIN PATEAR
	1	POCA	1-2 EPISODIOS/5 MIN
	2	MODERADA	3-5 EPISODIOS/5 MIN
	3	SEVERA	> 5 EPISODIOS/5 MIN
2	0	NO	DE PIE QUIETO
	1	POCA	CAMINA LENTO
	2	MODERADA	CAMINA RAPIDO
	3	SEVERA	EXAGERADO/RAPIDO
3	0	NO	NO VE SU FLANCO
	1	POCA	VOLTEA 1-2/5 MIN
	2	MODERADA	VOLTEA 3-5/5 MIN
	3	SEVERA	VOLTEA > 5/5 MIN
4	0	NO	NO ESTIRA EL CUERPO
	1	POCA	ESTIRA 1-2/5 MIN
	2	MODERADA	ESTIRA 3-5/5 MIN
	3	SEVERA	ESTIRA > 5/5 MIN
5	0	NO	NO ESTIRA EL CUELLO
	1	POCA	ESTIRA 1-2/5 MIN
	2	MODERADA	ESTIRA 3-5/5 MIN
	3	SEVERA	ESTIRA > 5/5 MIN
6	0	NO	NO SE PATEA EL ABDOMEN
	1	POCA	SE PATEA 1-2/5 MIN
	2	MODERADA	SE PATEA 3-5/5 MIN
	3	SEVERA	SE PATEA > 5/5 MIN
7	0	NO	COME CON INTERES
	1	POCA	COME LIGERO INTERES
	2	MODERADA	COME SIN INTERES
	3	SEVERA	NO TIENE INTERES
8	0	NO	NO INTENTA ECHARSE
	1	POCA	FLEXION DE MIEMBROS
	2	MODERADA	SI INTENTA ECHARSE
	3	SEVERA	ECHARSE Y GIRAR

los signos y puntuación se observaron empezando antes de que se induzca el modelo (inflar el balón) y durante el periodo de tiempo en el que la droga tiene efecto.

La terminación del efecto de la droga es indicada cuando la puntuación regresa al nivel en el que estaba antes del tratamiento. Si no se observa el efecto de la droga en 30 minutos despues de su administración se da por terminado y se libera la presión del balón. Ver tablas 9 y 10.

RESULTADOS

30 segundos despues de la aplicación de la detomidina se aprecia el efecto sedativo en todos los casos. Cuando el efecto sedativo ha desaparecido, los animales empiezan a comer, algunos tienen dificultad para poner en posición el alimento dentro de la boca. El pene se protuye un poco o no se protuye con el uso de detomidina.

A las dos dosis mas altas se produce diuresis 2 horas despues de la inyección.

La analgesia se pierde primero que la sedación, en general la analgesia dura un corto periodo de tiempo si se compara con la duración del efecto sedativo a grandes dosis.

Los caballos estan de pie por largos periodos de tiempo bajo el efecto de la detomidina.

Cuando termina el efecto analgesico se observa el deseo de echarse revolarse, inquietud y muestra claramente signos de dolor.

La xylazina produce que el caballo agache la cabeza mas, que la detomidina.

La xylazina produce sedación y analgesia pero comparativamente con menor duración que la detomidina.

Las contracciones cecales disminuyen cuando se esta bajo la influencia de la detomidina.

No se han observado efectos detrimentales en cuanto a la motilidad intestinal despues del uso de la detomidina.

La detomidina es el mas potente analgesico usado por el autor en el modelo de colico. Xylazina es la unica droga que tiene los mismos efectos pero de menor duración. Flunixin, Dipirona, Meperidina y pentazocina no son tan buenos analgesicos para el control visceral.

El tiempo promedio de analgesia con detomidina es:

5 mcg/kg=13.5 + - 5.17 min	80 mcg/kg=105.0 + - 19.19 min
20 mcg/kg=45.5 + - 7.13 min	160 mcg/kg=239.0 + - 31.5 min

La sedación es mayor que la analgesia. El promedio de la xylazina a 1 mg/kg es de 20.0 + - 3.6 min.

Ver figura numero 13.

EFFECTO DE LOS SEDATIVOS EN LA FUNCION PULMONAR EN CABALLOS.

La evaluacion de la funcion pulmonar en el caballo requiere de gran tolerancia por parte del sujeto. En la mayoria de los caballos se puede realizar sin tener que utilizar tranquilizantes. Sin embargo, algunos caballos se tornan extremadamente nerviosos durante la prueba de funcion pulmonar. El nerviosismo puede influir en la funcion pulmonar por un incremento en los niveles de adrenalina liberada. (7)

La evaluacion de la funcion pulmonar se basa unicamente en tres parametros: (1) Frecuencia respiratoria, (2) Conformacion dinamica (Cd), (3) Presion arterial parcial de O₂. (PaO₂).

La conformacion dinamica (Cd) se define como el cambio de volumen por el cambio de unidad de presion.

Despues de la aplicacion de Detomidina se observo una baja significativa en la frecuencia respiratoria.

En cuanto al (Cd) se observo una baja significativa despues de la aplicacion de Detomidina y Xylazina. Tambien se demostró que existe una correlación en el decremento de la (Cd) y la dosis de detomidina, a mayor dosis mayor es el decremento del (Cd).

La presión arterial parcial de oxígeno baja despues del uso de la xylazina aunque en menor grado que la que produce la detomidina. La detomidina induce unos marcados cambios en los mecanismos de la respiración.

Después de la aplicación de xylazina la frecuencia respiratoria muestra una caída significativa. Los caballos muestran tambien un decremento en el (Cd) que es dosis dependiente.

La detomidina y la xylazina producen cambios en las curvas de presión y volumen, éstas se hacen abruptas y manifiestan signos típicos de deformación. Las curvas se hacen mas cortas al final de la inspiración y principios de la exhalacion, en esta fase de la respiracion los cambios de volumen se reducen en relación con la presión intrapleuraleal.

La detomidina a dosis de 20, 80, 160 microgramos/Kg produce una reduccion en el PaO₂. (10)

REPORTE DEL EFECTO CARDIORESPIRATORIO DEL ANTAGONISTA (MPV-1248) DE LA DETOMIDINA.

Cuando se aplican dosis elevadas de detomidina el caballo muestra una incoordinación severa, esta incoordinación en un determinado momento puede ser riesgo para el animal y para el operador. Estas son el tipo de situaciones cuando se requiere el revertir el efecto de la detomidina. (6)

El antagonista del efecto de la detomidina (MPV-1248) fue desarrollado por el Farnos Group LTD.

Este estudio piloto es para determinar la dosis apropiada del antagonista y evaluar su efecto en el sistema cardiopulmonar.

Los parametros medidos fueron: frecuencia respiratoria, ritmo y amplitud, electrocardiograma, presión sanguínea sistólica y comportamiento.

Los parametros anteriores fueron medidos con detomidina sola a dosis de 0.03 mg/kg intravenoso, durando 50 minutos cada periodo. Se aplico el antagonista de la detomidina a diferentes dosis de 0.06 mg/kg, 0.12 mg/kg, 0.18 mg/kg, 0.24 mg/kg, 0.36 mg/kg, intravenoso 20 minutos despues de la aplicación de la detomidina a dosis de 0.03 mg/kg intravenoso, los caballos fueron estudiados en los siguientes 30 minutos. El registro se realizo continuamente durante el periodo de prueba y los caballos se dejaron descansar 3 dias entre cada prueba.

FRECUENCIA RESPIRATORIA: La frecuencia respiratoria bajo despues de la aplicación del antagonista. La detomidina sola incrementa la frecuencia respiratoria, despues de 5 minutos empieza a disminuir. La mas pronunciada caída ocurre entre 1 y 5 minutos despues de la aplicación del antagonista. Aunque despues de los 5 minutos iniciales la frecuencia continua declinando.

RITMO RESPIRATORIO: Los cambios en el ritmo respiratorio son independientes a la dosis del antagonista. Un incremento en la amplitud del ritmo se observa por presentar una respiración muy profunda que sostiene por cortos periodos y esto resulta en una caída de la frecuencia respiratoria. La ventilación es compensada por el aumento en la amplitud respiratoria.

FRECUENCIA CARDIACA: Esta se incrementa despues de que el antagonista es aplicado. El mas pronunciado aumento en la frecuencia cardiaca es en los primeros 5 minutos. El incremento de la frecuencia cardiaca se relaciona con la dosis del antagonista, a mayor dosis mayor frecuencia cardiaca. Ver tabla número 11 y figura 14.

ELECTROCARDIOGRAMA: Los bloqueos atrioventriculares son un efecto característico de la detomidina. La frecuencia de bloqueos AV baja despues de la administración del antagonista. Esto es evidente a las dosis mas altas. El mayor descenso de los bloqueos se presenta en los primeros 5 minutos despues de la aplicación del antagonista.

PRESION SANGUINEA: La presión sanguínea arterial sistólica baja despues de la aplicación del antagonista y tiene una relación positiva hacia las dosis alta del antagonista. a baja en la presión sanguínea resulta en un incremento en la frecuencia cardiaca. Si la frecuencia cardiaca se incrementa la frecuencia de bloqueos AV baja. Ver figura 15.

COMPORTAMIENTO: El patron de comportamiento se normaliza 2 minutos despues de la aplicación del antagonista, signos de esto se manifiestan porque levanta la cabeza, incrementa el tono en el belfo inferior, mueve las orejas, reacciona al medio y se incrementa su sensibilidad al dolor. Estos cambios de comportamiento son evidentes a todas las dosis, pero es mas pronunciado en las dosis altas. La tendencia de regresar al estado de sedación se presenta cuando el antagonista se aplica a bajas dosis, a las dosis altas no se presenta este fenomeno. La duración del efecto del antagonista varia segun el parametro. Su efecto en respiración y comportamiento es mas largo que su efecto en el sistema cardiovascular donde su vida es corta. No se encontraron efectos adversos en la administración del antagonista.

EFFECTO DE LA ATROPINA EN EL FUNCIONAMIENTO CARDIACO EN CABALLOS SEDADOS CON DETOMIDINA.

Se ha encontrado que la detomidina induce bradicardia y bloqueos atrioventriculares (AV) de segundo grado (10). Dosis adecuadas de atropina se sabe que inhiben varios tipos de reflejo vagal en el corazón, retardando una asistole y esto causa cambios en la conducción del corazón disminuyendo el grado de los bloqueos. (1) La detomidina deprime la frecuencia cardiaca, hasta en un 27% despues de 2 minutos de su aplicación, la frecuencia cardiaca tarda hasta mas de una hora en volver a su nivel normal. Ver figura 16.

La aplicación de sulfato de atropina (10 microgramos/kg/im) 10 minutos antes que la detomidina no previene la caída de la frecuencia cardiaca pero hace que se recupere a la normalidad en 20 minutos. Durante los primeros 9 minutos despues de la inyección de la detomidina no se encuentra diferencia en la frecuencia cardiaca entre los caballos sometidos a detomidina y los caballos sometidos a atropina + detomidina. Despues de 10 minutos se observa una diferencia significativa entre los dos grupos.

La aparición de bloqueos (Av) de segundo grado se observa 2 minutos despues de la inyección de detomidina y no disminuyen hasta mucho tiempo despues. La atropina no inhibe los bloqueos (Av) pero su duración es mucho menor. Ver figura 17.

Los bloqueos (Av) y la bradicardia que suceden a la inyección de detomidina resultan de un incremento en el reflejo vagal que proviene de los baroreceptores del seno carotideo que responden a la hipertension

La atropina no inhibe los bloqueos (Av) ni la bradicardia, quizas por que la dosis de atropina usada es relativamente baja. Altas dosis de atropina podrian ser efectivas para evitar la baja en la frecuencia cardiaca y en los bloqueos (Av).

FUNCION CARDIOVASCULAR Y PULMONAR BAJO EL EFECTO DE LA DETOMIDINA EN CABALLOS.

Los parametros evaluados en este estudio incluyen:

- a) Electrocardiograma.
- b) Presión sanguínea.
- c) Frecuencia cardiaca.
- d) Demanda de O₂ miocárdico.
- e) Frecuencia respiratoria.

Estos parametros fueron evaluados cada 5 minutos durante la primera hora y a intervalos de 30 minutos despues de la primera hora hasta que se concretó el experimento. A los 15 y 30 minutos despues de la administración se midieron; Glucosa, gases y Ph sanguíneos. Una hora despues de iniciado el procedimiento se midió, glucosa, gases, Ph, nitrogeno ureico y un examen general de orina y a las 4 horas se midió todo lo anterior, mas enzimas hepaticas y electrolitos. (10)

RESULTADOS

Todos los caballos recibieron 3 diferentes dosis de detomidina (20, 80, 160 mcg/kg) todos mostraron signos de tranquilización, ninguno perdio su habilidad para mantenerse de pie aun a las dosis mas altas. En todos los caballos a los diferentes niveles de dosis, no se mostro inclinación a patear o exitarse.

La duración de la analgesia y la sedación a dosis de 20 mcg/kg fue de 60 min, a dosis de 80 mcg/kg fue de 180 min y a dosis de 160 mcg/kg fue de 210 min.

Todos los animales mostraron un incremento en la producción de orina.

La respuesta respiratoria manifiesta una disminución en su frecuencia 1 o 2 minutos despues de la administración del farmaco. Despues se manifiesta un incremento inicial en el volumen tidal. El patron respiratorio frecuentemente se describe como pausado con intervalos respiratorios de mas de 30 segundos.

A niveles profundos de analgesia y sedación, usualmente 15 min posteriores a la inyección, el analisis de gas arterial indica niveles bajos de oxigeno en ese momento. Ver figura 18.

El Ph arterial esta normal o ligeramente elevado y en algunos caballos se muestra un incremento en la ventilación como reflejo de valores bajos de CO₂. La acidosis no es evidente en estos estudios. Ver figura 19 y 20.

La respuesta cardo vascular varia dependiendo de la dosis, a 20 mcg/kg hay una caída en la frecuencia cardiaca y en la presión. A 80 mcg/kg, la presión sanguínea sistolica se incrementa dentro de los primeros 5 minutos de la administración de la droga. La frecuencia cardiaca baja dentro de los primeros 60 segundos de la administración de la droga, pueden ocurrir bloqueos cardiacos en varios casos. En algunos caballos el bloqueo cardiaco o la bradicardia pueden estar presentes, pero son transitorios. Ver tablas 12, 13 y 14.

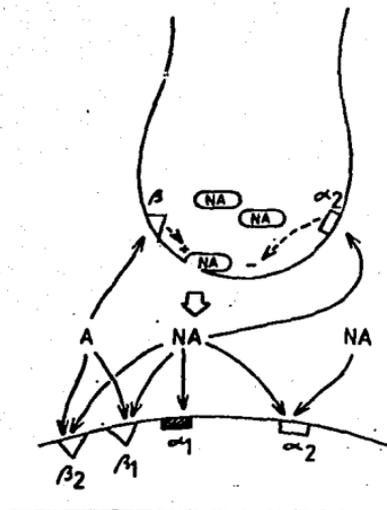


FIGURA 1: SUBGRUPOS DE ADRENORECEPTORES. NA es Noradrenalina
A es Adrenalina.

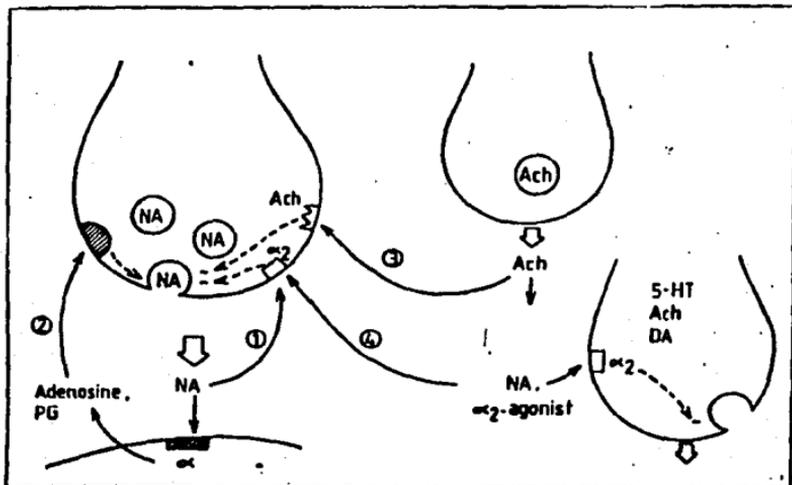


FIGURA 2: MECANISMO DE MODULACION EN LA LIBERACION DEL TRANSMISOR:
1) Del propio transmisor, 2) De mediadores locales postsinapticos, 3) De transmisores de neuronas cercanas, 4) De hormonas o drogas que provienen de los vasos sanguineos.

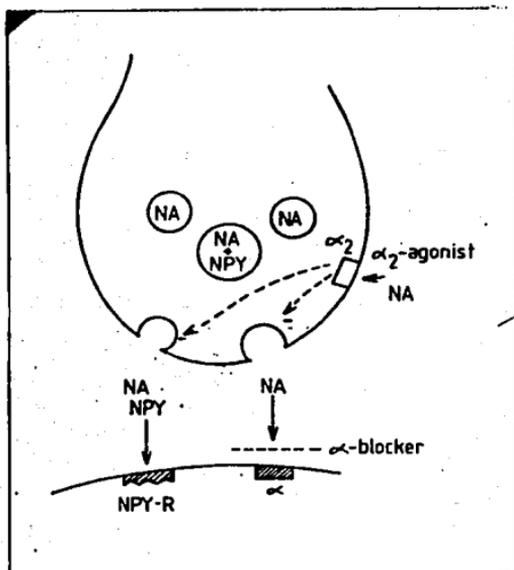


FIGURA 3: CONCEPTO DEL COTRANSMISOR PEPTIDO EN NEURONAS NORADRENERGICAS. NPY = Neuropeptido Y.

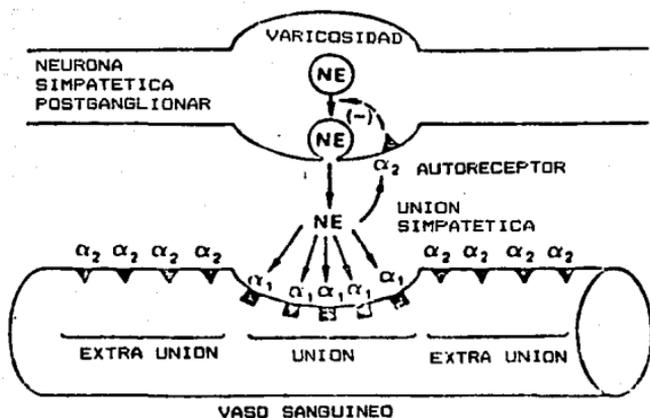


FIGURA 4: ESQUEMATIZACION DE LA UNION DE NEURODEFECTORES VASCULARES ADRENERGICOS. La Noradrenalina liberada de una varicosidad adrenergica produce contraccion de musculo vascular por activacion de una union postsinaptica. Noradrenalina puede activar los A-2 ARS reduciendo la liberacion del neurotransmisor via retroalimentacion negativa. Los A-2-ARS postsinapticos, cuando son activados por catecolaminas circulantes tambien producen vasoconstriccion.

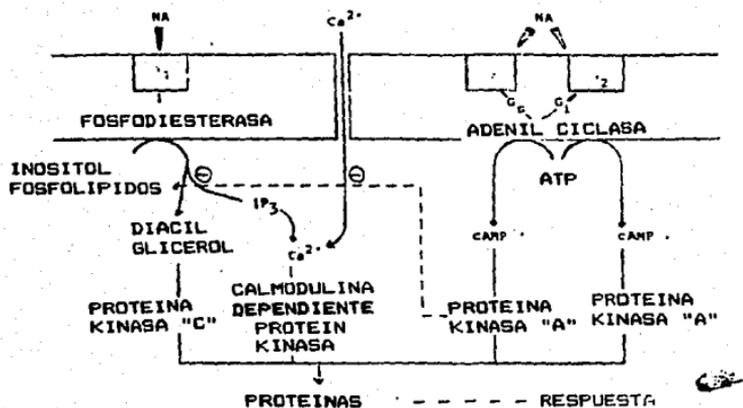


FIGURA 5: ESQUEMA DE LOS MECANISMOS CON AGONISTAS ALFA ADRENERGICOS EJECUTANDO SUS EFECTOS FISIOLÓGICOS. NA = Nordrenalina ; IP₃ Mio-inositol-1,4,5-trifosfato; cAMP = Adenosin 3,5- monofosfato ciclico.

FIGURA NO. 6

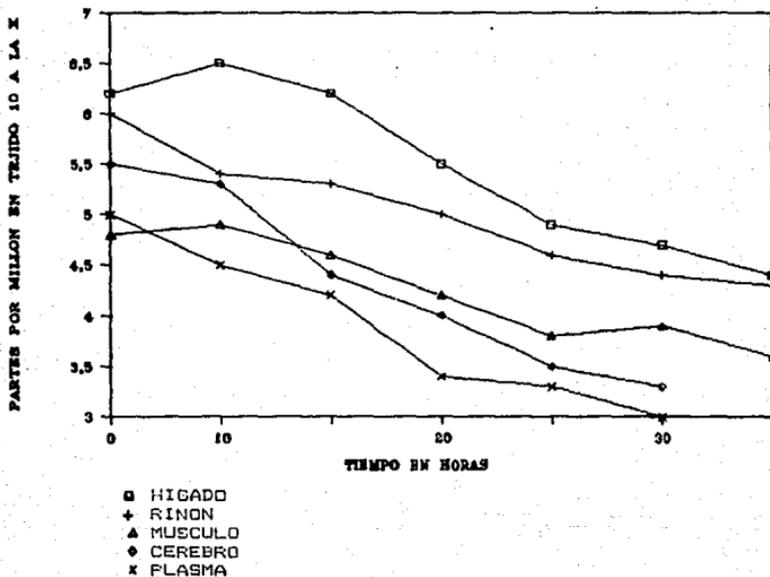


FIGURA 6: ELIMINACION DE RADIOACTIVIDAD TOTAL DE ALGUNOS TEJIDOS DE RATA. Despues de la aplicacion subcutanea de Detomidina (50 mcg/kg.)

FIGURA NO. 7

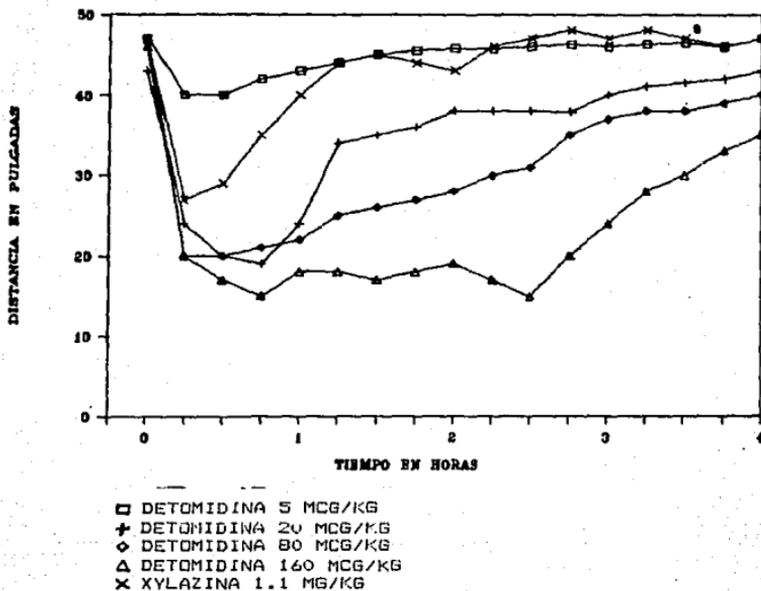


FIGURA 7: DOSIS RESPUESTA CON DETOMIDINA I.V. EN CABALLOS. Confirmación de la intensidad y la duración de los efectos sedativos midiendo la distancia entre la nariz y el piso.

FIGURA NO. 8

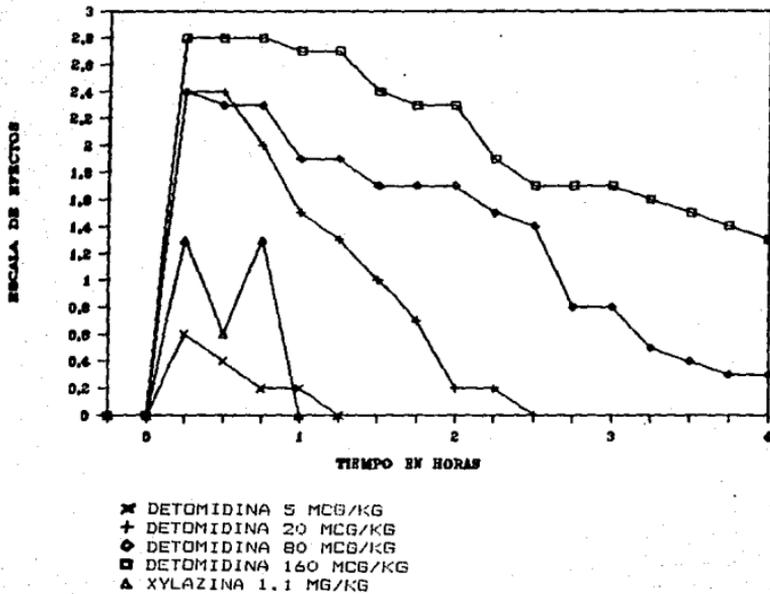


FIGURA 8: DOSIS RESPUESTA CON DETOMIDINA I.V. EN CABALLOS. Confirmación del grado y duración de la sedación para la adecuada realización de procedimientos clínicos.

FIGURA No. 9

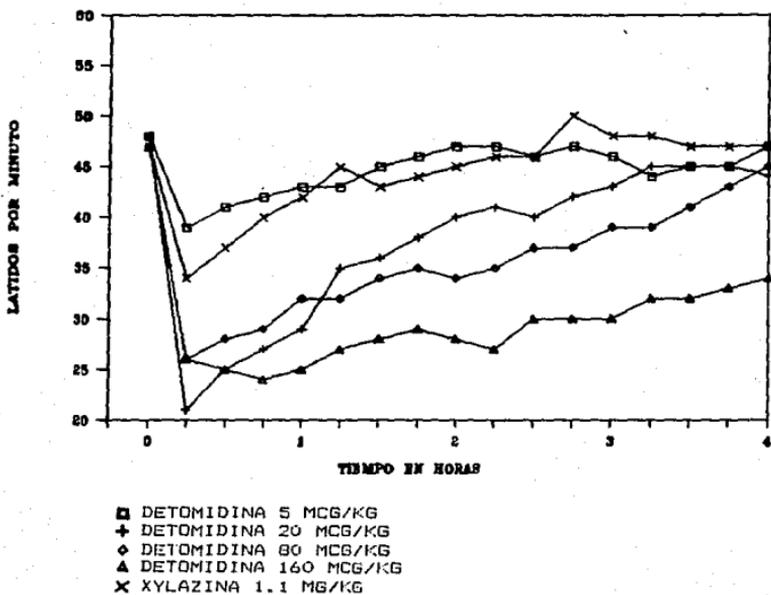


FIGURA 9: DOSIS RESPUESTA CON DETOMIDINA I.V. EN CABALLOS.
Confirmación del grado y duración del efecto de la
droga por la determinación del pulso.

FIGURA NO. 10

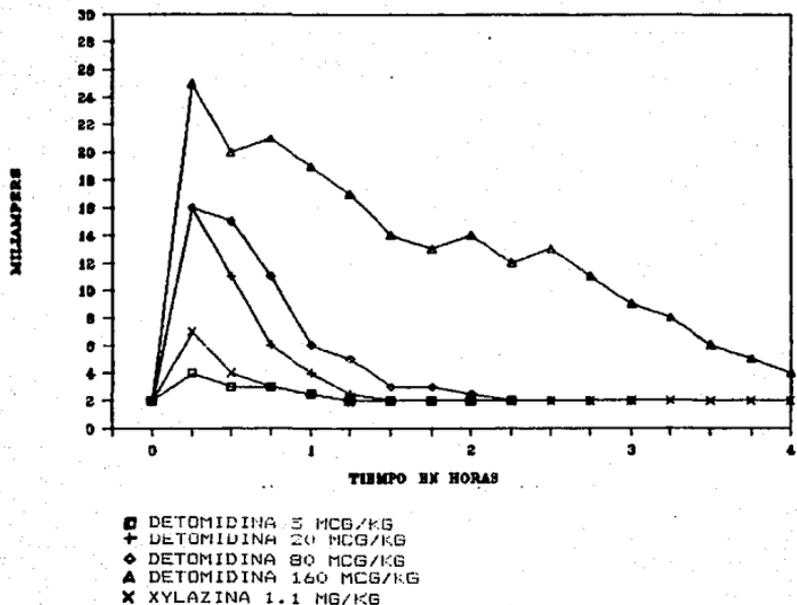
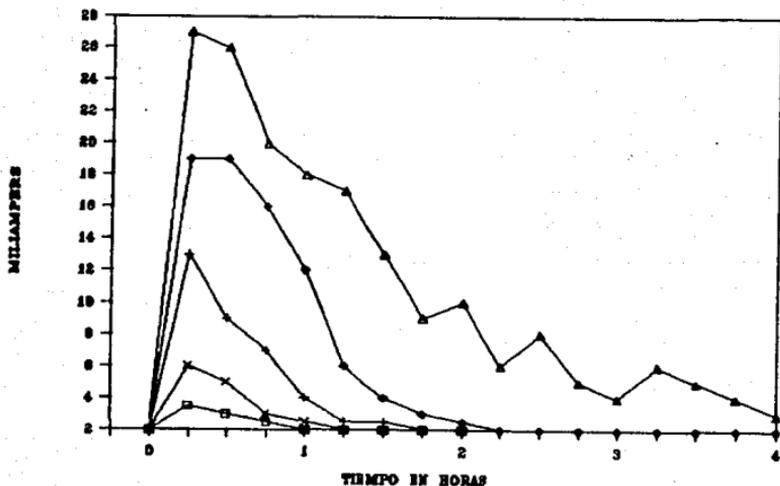


FIGURA 10: DOSIS RESPUESTA CON DETOMIDINA I.V. EN CABALLOS. Confirmar la intensidad y la duración de la analgesia midiendo el incremento en el dolor con la aplicación de choques eléctricos en los miembros anteriores, usando como parametro el levantar la mano.

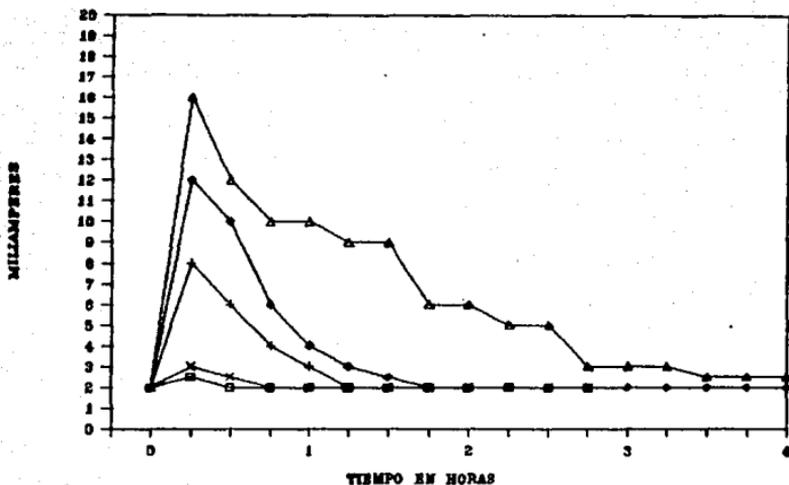
FIGURA NO. 11



- DETOMIDINA 5 MCG/KG
- ⊕ DETOMIDINA 20 MCG/KG
- ◇ DETOMIDINA 80 MCG/KG
- ▲ DETOMIDINA 160 MCG/KG
- × XYLAZINA 1.1 MG/KG

FIGURA 11: DOSIS RESPUESTA CON DETOMIDINA I.V EN CABALLOS.
Confirmar la intensidad y la duración de la analgesia midiendo el incremento en el dolor con la aplicación de choques eléctricos en los miembros posteriores, usando como parametro el levantar el miembro.

FIGURA NO. 12



- DETOMIDINA 5 MCG/KG
- + DETOMIDINA 20 MCG/KG
- ◆ DETOMIDINA 80 MCG/KG
- ▲ DETOMIDINA 160 MCG/KG
- × XYLAZINA 1.1 MG/KG

FIGURA 12: DOSIS RESPUESTA CON DETOMIDINA I.V. EN CABALLOS. Confirmar la intensidad y la duración de la analgesia midiendo el incremento en el dolor con la aplicación choques electricos en el area perineal, usando como parametro la contraccion del esfinter anal.

FIGURA NO. 13

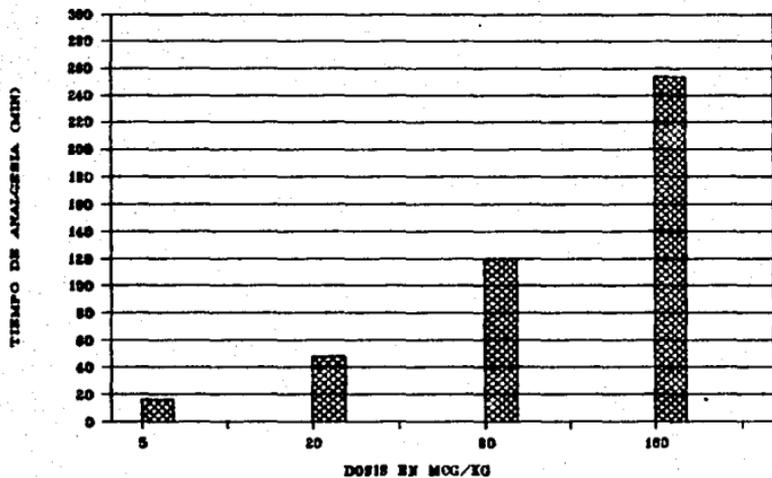


FIGURA 13: DETOMIDINA I.V. TIEMPO DE ANALGESIA EN MINUTOS EN RELACION A LA DOSIS.

FIGURA NO. 14

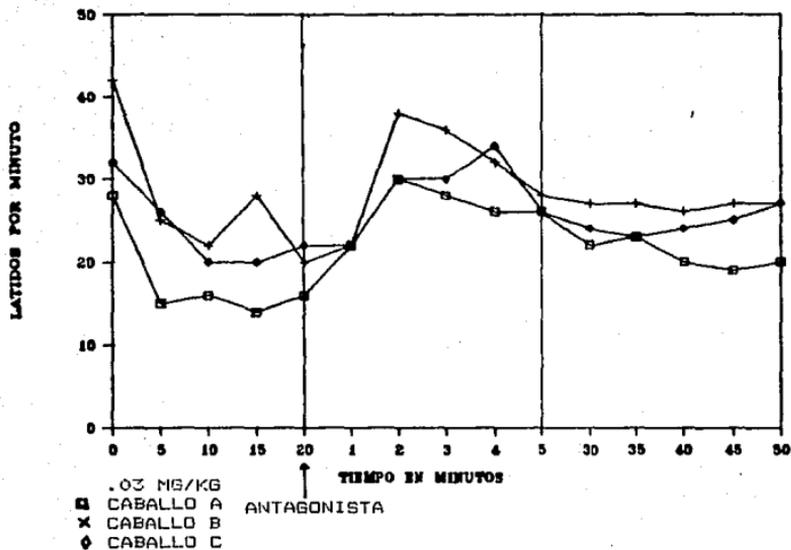


FIGURA 14: Valores individuales de frecuencia cardiaca en pulsaciones por minuto, a una dosis de 0.03mg/kg. de detomidina y a 0.36mg/kg del antagonista MPV-1248.

FIGURA NO. 15

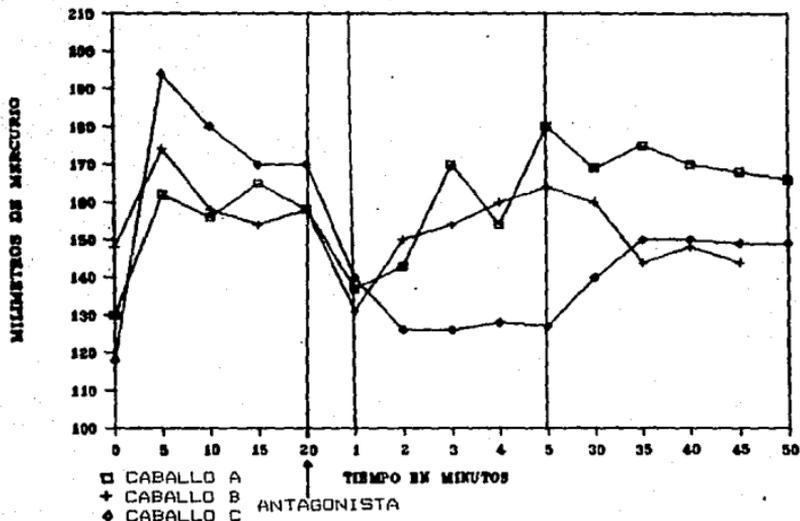


FIGURA 15: Valores individuales de presión arterial sistólica en mmhg, a una dosis de 0.03mg/kg de detomidina y a 0.36 mg/kg. del antagonista MPV-124B.

FIGURA NO. 16

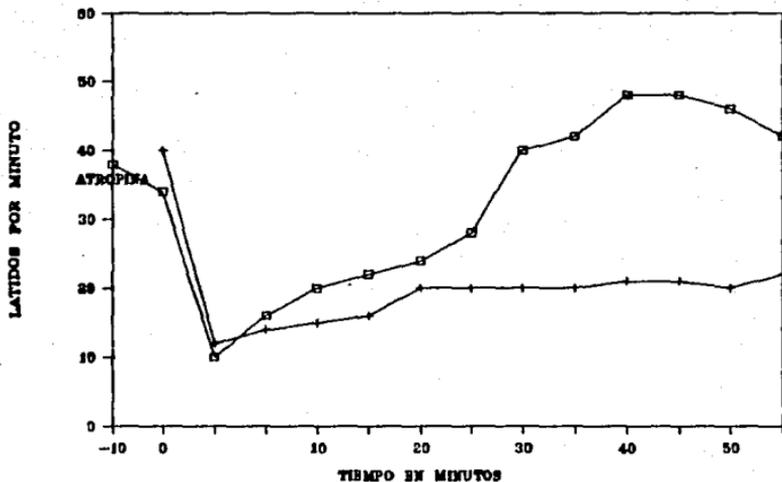


FIGURA 16: Frecuencia cardiaca despues de la aplicacion de Detomidina sola a una dosis de 30 mcg/kg. El sulfato de atropina es aplicado a una dosis de 10 mcg/kg 10 minutos antes de la Detomidina.

FIGURA NO. 17

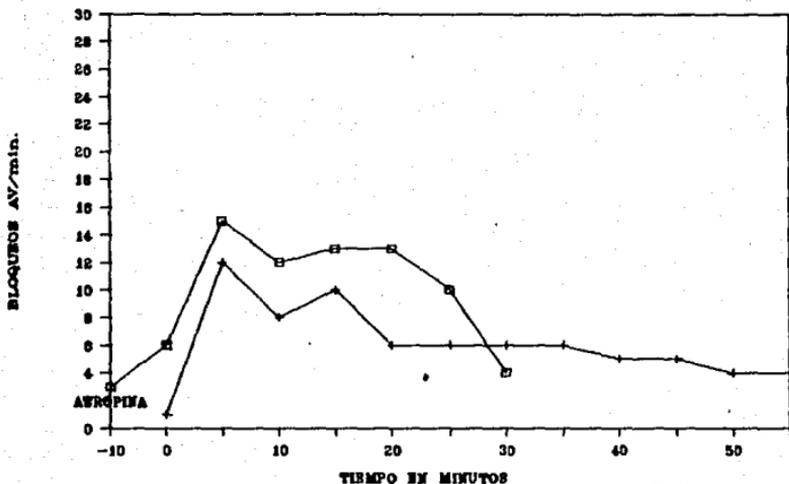


FIGURA 17: BLOQUEOS ATRIOVENTRICULARES DE SEGUNDO GRADO. Detomidina sola a una dosis de 30 mcg/kg. El sulfato de atropina es aplicado a una dosis de 10 mcg/kg 10 minutos antes de la Detomidina.

FIGURA NO. 18

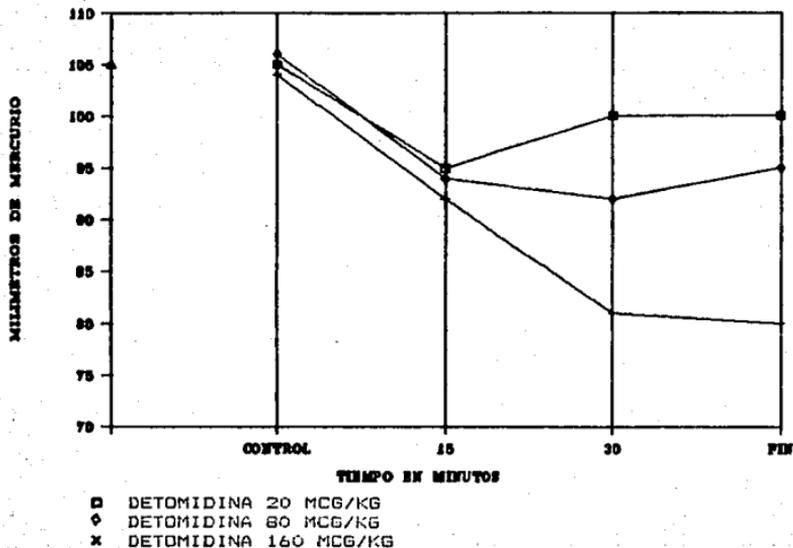


FIGURA 18: NIVELES DE OXIGENO EN SANGRE ARTERIAL.
En el nivel mas alto de analgesia y sedacion 15 min.
postinyeccion el analisis de gases arteriales indica
el nivel mas bajo de oxigeno arterial.

FIGURA NO. 19

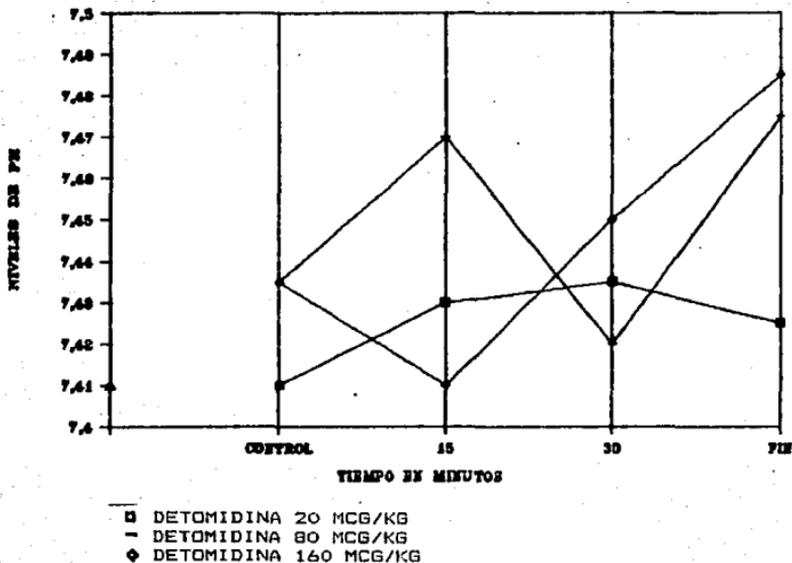


FIGURA 19: RESPUESTA DEL PH ARTERIAL DURANTE LA SEDACION CON DETOMIDINA. El pH esta normal o ligeramente elevado.

FIGURA NO. 20

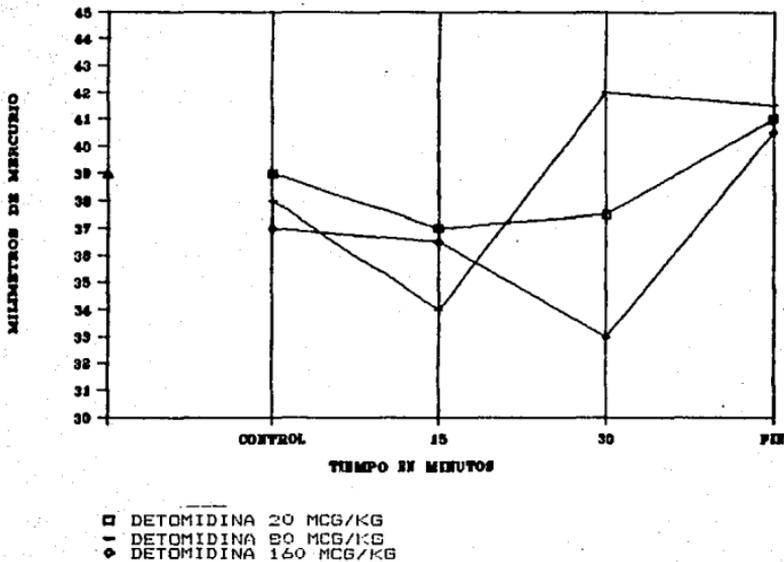


FIGURA 20: RESPUESTA DEL BIODIÓXIDO DE CARBONO (PCO₂) DURANTE LA SEDACION CON DETOMIDINA. La figura muestra un incremento en la ventilación reflejando una baja en el CO₂.

TABLA 1: AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE ADRENORECEPTORES

ADRENORECEPTOR	AGONISTA	ANTAGONISTA
ALFA-1	FENILEFRINA METHOXAMINA	PRazosin CORINANTINA
ALFA-2	CLONIDINA AZEPEXOLE	YOHIMBINA RAUWOLSCINA
BETA-1	PRENALTEROL	ATENOLOL
BETA-2	SALBUTAMOL	BUTOXAMIN

**TABLA 2: SELECTIVIDAD PREFERENCIAL DE ALGUNOS AGONISTAS
POR SUBTIPOS DE ALFA-ADRENORECEPTORES**

ALFA-1	ALFA-1 + ALFA-2	ALFA-2
METOXAMINA AMIDEFRINA CIRAZOLINA FENILEFRINA ST 587	NORADRENALINA ADRENALINA	CLONIDINA GUANFACINA GUANABENZINA TRAMAZOLINA METILNORADRE XYLAZINA M 7 TL-99 UK-14304 BHT 920 BHT 933 DETOMIDINA MPV 295

TABLA 3: SELECTIVIDAD PREFERENCIAL DE ALGUNOS ANTAGONISTAS POR SUBTIPOS DE ALFA-ADRENORECEPTORES

ALFA-1	ALFA-1 + ALFA-2	ALFA-2
PRAZOSIN	FENTOLAMINA	YOHIMBINA
WB-4101	TOLAZOLINA	RAUWOLSICINA
CORINANTINA		PIPEROXAN
LABETALOL		RS 21361
FENOXIBENZAMINA		SK&F 8646
		IDAZOXAN

TABLA 4: RECEPTORES ADRENERGICOS, ORGANO BLANCO Y RESPUESTA

RECEPTOR	ORGANO	RESPUESTA
A-1-ADRENERGICO	MUSCULO LISO VASCULAR, IRIS, RADIAL, URETER, PILOMOTOR, UTERO, INTESTINAL, VEJIGA.	CONTRACCION
	GASTROINTESTINAL	RELAJACION
	HIGADO	GLICOGENOLISIS
	CORAZON	AUMENTA FUERZA GLICOLISIS
	GLANDULA SALIVAL	SECRECION
	GLANDULA SUDORIPARA	SECRECION
	TEJIDO ADIPOSEO	GLUCOGENOLISIS
	RINON	GLUCONEOGENESIS Na+ REABSORCION
	CEREBRO	INCREMENTA ACTI- VIDAD LOCOMOTORA

TABLA 5: RECEPTORES ADRENERGICOS, ORGANO BLANCO Y RESPUESTA

RECEPTOR	ORGANO	RESPUESTA
A-2-ADRENERGICO	TERMINACIONES NERVIOSAS ADRENERG	INHIBE LA LIBERACION DE NORADRENALINA
	PLAQUETAS	AGREGACION
	TEJIDO ADIPOSO	INHIBE LIPOLISIS
	ENDOCRINO	INHIBE LIBERAC DE INSULINA
	MUSCULO LISO VASCULAR	CONTRACCION
	RINON	INHIBICION LIBERACION DE RENINA
	CEREBRO	NEUROTRANSMISION DEPRESION CARDIO VASCULAR, ANTINO SICEPCION, SEDACION
	OJO	HIPOTENSION OCULAR

ESTA TESIS
NO SE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 6: LA AFINIDAD DE LA DETOMIDINA, MEDETOMIDINA, CLONIDINA Y XYLAZINA A ENLACES ALFA-1 Y ALFA-2 ADRENORECEPTORES EN MEMBRANA CEREBRAL

COMPUESTO	ALFA-1 LIBRES	RECEPTORES	
		ALFA-1 LIBRES	ALFA-2 LIBRES
DETOMIDINA	150		0.7
MEDETOMIDINA	3445		0.2
CLONIDINA	1413		2.2
XYLAZINA	41500		115

TABLA 7: DOSIS Y DURACION DE LA SEDACION DEPENDIENDO DE LA VIA DE ADMINISTRACION

VIA	5 MCG/KG	20 MCG/KG	80 MCG/KG	160 MCG/KG
I V	0 HRS	0.95 HRS	2.70 HRS	3.75 HRS
I M	0 HRS	1.50 HRS	3.0 HRS	4.0 HRS

TABLA 8: DOSIS RESPUESTA AL LA DETOMIDINA EN CABALLOS

SIGNOS DE SEDACION	VIA	DOSIS EN MICROGRAMOS/KG PESO			
		5	20	80	160
DISTANCIA DE NARIZ AL PISO	I.V.	0	0.95	2.70	3.75
	I.M.	0	1.50	3.00	4.00
DISTANCIA ENTRE OREJAS	I.V.	1.25	2.75	3.50	3.50
	I.M.	0	2.00	3.05	4.05
EDEMA EN LABIO INF.	I.V.	0	1.25	3.25	3.25
	I.M.	0	1.25	2.25	3.20
EFEECTO EN F.C.	I.V.	0.50	1.45	2.75	3.95
	I.M.	0	1.55	2.75	3.25
RESPUESTA AL RUIDO	I.V.	0	1.30	3.20	4.05
	I.M.	0	0.00	2.45	3.50
RECONOCE BARRERAS	I.V.	0	0.25	3.20	4.05
	I.M.	0	0.05	1.25	3.30

TABLA 9: TIEMPOS PROMEDIO DE ANALGESIA CON DETOMIDINA

DRUGA	DOSIS	PROMEDIO EN MINUTOS	+ -
DETOMIDINA	5 MCG./KG.	13.5	5.17
DETOMIDINA	20 MCG./KG.	45.5	7.13
DETOMIDINA	80 MCG./KG.	105.5	19.19
DETOMIDINA	160 MCG./KG	239.0	31.53
XYLAZINA	1100 MCG./KG.	20.0	3.64

TABLA 10: TIEMPOS INDIVIDUALES DE ANALGESIA PARA CUATRO DIFERENTES DOSIS DE DETOMIDINA

DOSIS EN MCG.	CABALLO NUMERO									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	0	10	5	55	15	0	5	10	25	10
20	25	20	55	55	60	65	15	85	45	30
80	50	50	135	170	125	110	80	225	75	30
160	20	270	300	225	320	280	170	355	295	155

TABLA 11: VALORES DE FRECUENCIA RESPIRATORIA, PRESION SANGUINEA SISTOLICA Y FRECUENCIA CARDIACA DE CABALLOS CON DOSIS DE 0.03 MG/KG DE DETOMIDINA Y DEL ANTAGONISTA MPV-1248 A CINCO DIFERENTES DOSIS.

TIEMPO/MIN.	5	10	15	20	ANTAGO	5	10	15	20	25
FRECUENCIA RESP.	60	107	118	116	.06MG/KG	82	65	66	60	59
	71	84	127	88	.12MG/KG	58	60	52	41	50
	35	86	68	96	.18MG/KG	42	47	43	45	41
	96	152	128	118	.24MG/KG	75	79	73	65	69
	102	99	119	126	.36MG/KG	58	48	42	41	37
PRESION SANGUINEA	133	134	134	134	.06MG/KG	120	115	117	121	120
	126	136	137	132	.12MG/KG	114	117	119	116	117
	136	135	134	126	.18MG/KG	114	117	121	118	113
	132	133	133	131	.24MG/KG	110	120	123	121	117
	141	127	124	125	.36MG/KG	119	121	125	120	119
FRECUENCIA CARDIACA	38	44	42	41	.06MG/KG	51	47	45	48	49
	45	50	46	48	.12MG/KG	65	57	59	60	59
	51	59	49	51	.18MG/KG	70	68	67	66	68
	56	56	57	64	.24MG/KG	72	69	69	66	67
	64	57	59	58	.36MG/KG	80	72	72	69	70

TABLA 12: RESPUESTA DE PRESION SANGUINEA, FRECUENCIA CARDIACA Y FRECUENCIA RESPIRATORIA A UNA DOSIS DE 20 MCG/KG DE DETOMIDINA.

TIEMPO EN MIN.	PRESION SANGUINEA/ SISTOLICA	MM.Hg. DIASTOLICA	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA
-5	150.4+-15.2	72.9+-9.0	50.8+-8.0	12.5+-7.5
+5	136.6+-35.5	104.6+-38.0	28.5+-11.4	17.3+-7.5
+10	127.0+-24.1	84.1+-13.0	30.3+-6.7	16.8+-7.7
+15	124.8+-27.1	83.3+-15.5	28.2+-7.4	17.0+-7.7
+20	132.6+-18.7	78.1+-16.3	25.1+-5.7	14.8+-6.7
+25	146.4+-28.4	88.6+-26.4	26.5+-5.6	15.5+-5.7
+30	135.5+-14.2	89.2+-24.8	28.4+-4.4	16.0+-6.3
+35	145.0+-14.1	71.8+-13.9	28.6+-8.2	14.6+-6.2
+40	136.4+-14.0	71.1+-13.6	29.6+-4.8	13.6+-6.8
+45	133.1+-10.4	64.7+-18.2	30.3+-3.1	13.5+-6.1
+50	132.0+-19.5	63.0+-8.4	27.9+-4.2	12.5+-5.6
+55	128.9+-13.2	66.4+-22.0	29.5+-4.2	13.1+-7.0
+60	121.8+-14.4	55.6+-18.9	33.0+-10.5	14.0+-5.8

TABLA 13: RESPUESTA DE PRESION SANGUINEA, FRECUENCIA CARDIACA Y FRECUENCIA RESPIRATORIA A UNA DOSIS DE 80 MCG/KG DE DETONIDINA.

TIEMPO EN MIN.	PRESION SANGUINEA/MM.Hg.		FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA
	SISTOLICA	DIASTOLICA		
-5	157.5+-19.1	65.7+-13.0	47.3+-8.2	16.0+-3.5
+5	170.7+-35.6	137.0+-35.5	21.8+-12.5	13.3+-5.4
+10	165.6+-26.3	114.8+-25.1	26.8+-8.2	21.8+-11.0
+15	146.0+-43.4	103.1+-38.5	29.3+-12.7	17.4+-7.7
+20	146.5+-64.3	100.8+-41.8	24.6+-8.9	21.5+-10.1
+25	166.5+-47.9	116.3+-32.5	28.6+-7.7	17.5+-9.2
+30	162.6+-41.0	111.9+-23.9	25.9+-9.7	18.0+-7.3
+35	168.9+-30.4	120.9+-20.4	28.3+-9.6	19.0+-9.0
+40	156.8+-58.3	119.3+-25.4	30.9+-10.5	22.8+-8.4
+45	159.4+-68.1	128.0+-10.6	29.5+-9.8	21.5+-9.5
+50	160.0+-70.8	131.3+-38.4	28.9+-8.2	23.0+-9.7
+55	165.0+-50.7	122.7+-37.8	29.6+-8.6	20.5+-8.8
+60	164.8+-22.9	115.9+-21.8	28.9+-7.7	21.0+-8.2
+90	162.3+-28.1	98.6+-30.4	29.9+-7.2	16.0+-6.3
+120	167.4+-41.2	96.4+-42.1	33.1+-10.9	20.5+-8.5
+150	134.3+-62.2	92.2+-49.7	35.9+-7.9	14.5+-7.2
+180	131.3+-62.2	74.0+-43.1	31.3+-11.8	16.0+-10.1

TABLA 14: RESPUESTA DE PRESION SANGUINEA, FRECUENCIA CARDIACA Y FRECUENCIA RESPIRATORIA A UNA DOSIS DE 160 MCG/KG DE DETOMIDINA.

TIEMPO EN MIN.	PRESION SANGUINEA/MM.Hg.		FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA
	SISTOLICA	DIASTOLICA		
-5	153.0+-10.8	67.8+-6.9	51.6+-12.4	19.8+-5.3
+5	135.3+-39.7	94.5 +-33.1	24.4+-8.3	17.0+-6.0
+10	122.3+-43.2	94.3 +-40.2	27.8+-8.6	19.5+-3.2
+15	135.3+-62.8	98.6 +-53.6	25.6+-9.6	20.5+-3.2
+20	134.5+-68.1	93.6 +-49.2	29.4+-6.4	21.3+-7.5
+25	122.6+-72.0	75.8 +-45.3	31.4+-8.1	19.3+-3.7
+30	138.0+-51.3	92.6 +-29.5	30.9+-9.9	23.4+-7.9
+35	142.3+-55.7	83.4 +-36.7	35.6+-18.6	21.5+-4.8
+40	140.3+-61.7	73.3 +-42.1	31.5+-11.0	22.0+-7.1
+45	159.4+-71.0	85.3 +-41.3	31.0+-8.2	21.8+-5.6
+50	141.0+-55.5	73.3 +-31.8	31.4+-8.4	17.5+-4.8
+55	128.9+-63.8	95.8 +-36.0	30.8+-8.2	21.0+-6.6
+60	140.1+-57.7	84.9 +-37.8	32.0+-8.9	20.8+-6.0
+90	165.4+-47.6	87.9+-18.4	33.6+-10.0	20.8+-5.2
+120	138.8+-45.3	69.1+-26.3	31.6+-8.3	20.5+-4.0
+150	135.0+-39.8	78.8+-40.2	31.7+-7.3	19.0+-5.1
+180	135.0+-18.4	71.3+-32.0	37.5+-3.9	18.0+-4.4
+210	116.8+-34.0	59.3+-28.1	36.5+-6.5	17.0+-5.6
+240	118.3+-19.5	69.8+-35.6	37.8+-6.1	16.8+-5.0

LITERATURA CITADA

- 1 .- Alitalo, I., Vainio, O., Kaartinen, L. and Raekallio, M.: Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. Acta. Vet. Scand. 82: 131-136. (1986).
- 2 .- Jochle, W., Hamm, D.: Sedation and analgesia with DOMOSEDAN (Detomidine Hydrochloride) in horses: Dose response on efficacy and its duration. Acta. Vet. Scand. 82: 69-84 (1986).
- 3 .- Lammintausta, R.: Introduction to adrenoceptor pharmacology. Acta. Vet. Scand. 82: 11-16 (1986).
- 4 .- Lowe, J. E., Hilfiger, J.: Analgesic and sedative effects of Detomidine compared to Xilazine in a colic model using I. V. and I. M. routes of administration. Acta. Vet. Scand. 82: 85-95 (1986).
- 5 .- Matti, S.: Cardiovascular actions of Detomidine. Acta. Vet. Scand. 82: 47-57 (1986).
- 6 .- Nilsfors, L. and Kbart, C.: Preliminary report on the cardiorespiratory effects of the antagonist to Detomidine, MPV-124B. Acta. Vet. Scand. 82: 121-129 (1986).
- 7 .- Reitemeyer, H., Klein, H. J. and Deegen, E.: The effect of sedatives on lung function in horses. Acta. Vet. Scand. 82: 111-120 (1986).
- 8 .- Ruskoaho, H.: Subtypes and functions of alpha-adrenoceptors. Acta. Vet. Scand. 82: 17-28 (1986).
- 9 .- Salonen, J. S.: Pharmacokinetics of Detomidine. Acta. Vet. Scand. 82: 59-66 (1986).
- 10.- Short, C. E., Matthews, N., Tyner, C. L. and Harvey, R.: Cardiovascular and pulmonary functions studies of a new sedative/analgesic (Detomidine) for use in horses. Proc. Am. Ass. Equine Practnr. 84: 243-250 (1984).
- 11.- Stenberg, D.: The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain. Acta. Vet. Scand. 82: 29-34 (1986).

- 12.- Stenberg, D., Sandstrom, M., Pyyhtia, A. M. and Kuussaari, J.: Sedative and analgesic action of Detomidine in horses as evaluated from potentials. Acta. Vet. Scand. 82: 97-109 (1986).
- 13.- Virtanen, R.: Pharmacologic of Detomidine and other alpha-2-adrenoceptor agonists in the brain. Acta. Vet. Scand. 82: 35-46 (1986).