

N° 183
2EJ.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNICA

EVALUACION DE LA ACTIVIDAD SEDATIVA
Y ANALGESICA DEL CLORHIDRATO DE
DETOMIDINA EN Equus mulus y Equus hinmulus
BAJO CONDICIONES DE CAMPO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A I
SERGIO MUÑOZ DE ALBA MEDRANO

Director de Tests:

M. V. Z. Guillermo Rodríguez Maldonado



MEXICO, D. F.

1992

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.

INDICE

	Página
1.0. Resumen.....	2
2.0. Introducción.....	3
● 2.1. Necesidad de un agente sedativo-analésico.....	3
● 2.2. Descripción e historia de los mulos y burdéganos.....	4
● 2.3. Mecanismos neurológicos que regulan el estado de alerta y la sedación.....	5
● 2.4. Mecanismos neurológicos que regulan la nocicepción y la analgesia.....	5
● 2.5. Descripción del clorhidrato de detomidina.....	6
3.0. Objetivos.....	10
4.0. Hipótesis.....	11
5.0. Material y métodos.....	12
6.0. Resultados.....	15
● 6.1.0. Evaluación clínica de la sedación.....	15
■ 6.1.1. Grupo 1 (20 µg/kg).....	15
■ 6.1.2. Grupo 2 (50 µg/kg).....	16
■ 6.1.3. Grupo 3 (80 µg/kg).....	16
■ 6.1.4. Grupo 4 (Placebo).....	17
● 6.2.0. Evaluación clínica de la Analgesia.....	18
■ 6.2.1. Grupo 1 (20 µg/kg).....	18
■ 6.2.2. Grupo 2 (50 µg/kg).....	18
■ 6.2.3. Grupo 3 (80 µg/kg).....	19
■ 6.2.4. Grupo 4 (Placebo).....	19
7.0. Discusión.....	20
8.0. Conclusiones.....	24
9.0. Tablas.....	25
● 9.1. Tabla 1 Tabla de dosificación.....	25
● 9.2. Tabla 2 Tabla de calificaciones.....	27
● 9.3. Tabla 3 Resultados por grupos.....	28
■ Grupo 1 (20 µg/kg).....	28
■ Grupo 2 (50 µg/kg).....	29
■ Grupo 3 (80 µg/kg).....	30
■ Grupo 4 (Placebo).....	31
10.0. Crónicas.....	32
● Distancia Belfo-Suelo.....	33
● Levantar Casco A-P-I.....	34
● Respuestas Estimulo Acústico.....	35
● Caminar sobre barrera.....	36
● Analgesia Cerpel.....	37
● Analgesia Corona Anterior.....	38
● Analgesia Tarsal.....	39
● Analgesia Corona Posterior.....	40
11.0. Bibliografía.....	41

1.0. RESUMEN

Se evaluó el efecto sedativo y analgésico del clorhidrato de detomidina en mulos y burdéganos en condiciones de campo, utilizando tres niveles de dosificación: 20, 50 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso vivo además de un placebo como control negativo. El efecto sedativo del fármaco fue evaluado por medio de las siguientes pruebas: medir la distancia del bello inferior al suelo, evaluar la posibilidad de levantar el casco de los miembros anterior y posterior izquierdos, evaluar la respuesta a un estímulo acústico y evaluar la capacidad del animal para reconocer y caminar por sobre una barrera de 20 cm de alto en el suelo. El efecto analgésico del fármaco fue determinado al observar y evaluar la reacción del animal a un estímulo doloroso, que consistió en picar la piel con una aguja hipodérmica del calibre 18 en las zonas carpal y de la corona del miembro anterior izquierdo y tarsal y de la corona del miembro posterior izquierdo. La dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fue poco útil para producir un efecto sedativo efectivo en mulas y burdéganos que han sido moderadamente manejados. La dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produjo una sedación efectiva y que tuvo una duración promedio de 0.75 horas. La dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produjo el mismo nivel de sedación que el obtenido con 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pero con una mayor duración que varió de 1 a 1.5 hrs. El efecto analgésico producido por el fármaco a las dosis de 20 y 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ disminuyó en su magnitud de las regiones craneales a las regiones caudales y de las dorsales a las ventrales. El efecto analgésico producido por el fármaco a la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tuvo una distribución uniforme en las regiones estudiadas y fue de tal intensidad que permitió atravesar la piel de dichas regiones una distancia de 5 mm sin producir respuesta durante un periodo de 0.8 horas.

2.0. INTRODUCCION

2.1. Necesidad de un agente sedativo-analgésico.

El médico veterinario zootecnista que se dedique a la medicina de campo puede verse enfrentado a casos que por la naturaleza y temperamento del paciente, pueden ser difíciles de examinar y tratar.

En el caso específico de los mulos y burdéganos, ambos son generalmente de naturaleza y temperamento desconfiado y sus reacciones al intento de interacción del clínico pueden ser violentas y peligrosas tanto para el animal como para el examinador. Generalmente solo el dueño o la persona que conviva diariamente con el animal, dándoles de comer, beber, etcétera, será quien pueda manejarlos en forma relativamente segura.

Por lo tanto es vital para el médico veterinario zootecnista, contar con los elementos necesarios para examinar y posteriormente tratar segura y eficientemente a un mulo o burdégano que se le haya presentado para ello. Uno de los elementos indispensables para este fin es un agente sedante. Este método de contención química no representa un peligro de daño físico para el animal o para el clínico como los medios de contención física.

2.2. Descripción e historia de los mulos y burdéganos.

Generalmente se le llama mula al resultado de la cruce entre una yegüa y un burro o entre una burra y un caballo, pero en realidad los animales resultantes de tales cruces constituyen dos especies diferentes:

- **Equus mulus:** resulta del cruzamiento de una yegua con un asno y se les llama propiamente mulos o yeguatos. Existen machos y hembras (21).
- **Equus hinmulus:** resulta del cruzamiento de una burra con un caballo y se le llama burdégano, macho como el burreño. Existen también machos y hembras (21).

Los machos de ambas especies son invariablemente estériles pero existen casos documentados de mulas y burdéganos hembras que han parido crías vivas y sanas (21). Sin embargo estos no han sido comprobados científicamente.

Se cree que los mulos y burdéganos se originaron en la región que existe entre el río Ganges y Siria ya que de ahí provienen sus progenitores. Se cree además que los primeros mulos y burdéganos que el hombre utilizó fueron el resultado del cruzamiento silvestre de sus progenitores y que fueron domesticados por los pobladores de la zona antes mencionada (21).

Posteriormente los pueblos, asirio, griego y romano procuraron la procreación de los híbridos con una finalidad concreta: obtener animales que fueran físicamente superiores a sus progenitores (21).

Mulo viene del latín mulus que quiere decir moler y recibieron ese nombre ya que a estos animales se les utilizaba para dar vueltas al molino y obtener así la harina de los diferentes granos (21).

Actualmente en el agro mexicano, el campesino de bajos recursos utiliza al mulo como pieza de primera importancia en su programa de trabajo en el campo: los utiliza para silla, tiro y carga así como en la trilla, para mover el molino o la noria, etcétera. Para aquellos campesinos propietarios de mulos, estos representan un valor estimado de hasta un 40% del total de sus recursos económicos. Se debe considerar además que el mulo o burdégano constituye la parte principal del total de fuerza de trabajo que la que el campesino de bajos recursos dispone.

2.3. Mecanismos neurológicos que regulan el estado de alerta y la sedación.

El estado de alerta en los animales depende de la actividad neuronal de distintas partes del sistema nervioso. Cada parte de este sistema exhibe su propia vigilancia local. Por lo tanto para controlar el estado de alerta y así producir sedación es necesario controlar diversas redes nerviosas localizadas en diferentes partes del cerebro (25).

Los agentes farmacológicos que aumentan la transmisión noradrenérgica producen excitación y un aumento en la actividad en varios sistemas. Por otro lado, un decremento de la noradrenalina en el cerebro anterior (cerebro, tálamo e hipotálamo) disminuye la atención en el individuo (25,28).

De los núcleos noradrenérgicos del tallo cerebral, el complejo del Locus Coeruleus (L.C.) en el pons, es el más importante. Aunque sus características anatómicas y neuroquímicas varían entre las especies, una gran porción de sus neuronas son noradrenérgicas. El L.C. inerva la corteza cerebral y el sistema límbico del cerebro anterior, amplia y difusamente, a través del haz tegmental dorsal. La estimulación del L.C. produce excitación en los animales (25).

adrenoceptores alfa-2, como la clonidina, produce una disminución en la actividad de las neuronas del L.C. y por lo tanto reduce la habilidad del animal a reaccionar a los estímulos de su medio ambiente, sin inducirle sueño (25,28).

Otro posible mecanismo de acción para las drogas sedativas que influyen en los adrenoceptores alfa-2, se deriva del hecho que varios sistemas neuronales del cerebro son inhibidos por la noradrenalina por medio de los receptores alfa-2 pre o postsinápticos. Por lo tanto, la liberación de la noradrenalina se modula directamente por retroalimentación negativa a las terminaciones nerviosas que la liberan. Entonces el efecto sedativo de los agonistas alfa-2 puede resultar de la inhibición directa del L.C. y también de las terminaciones de sus proyecciones (25,28).

En resumen: Las neuronas noradrenérgicas en el L.C. se proyectan difusamente al cerebro anterior, probablemente modulando la actividad cortical y límbica en conjunción con otros sistemas transmisores ascendentes del tallo cerebral. Las neuronas del L.C. son inhibidas por aplicación sistémica de agonistas alfa-2, pero además sus terminales se inhiben por activación de adrenoceptores alfa-2. La sedación es probablemente el resultado de la disminución de la actividad en las proyecciones noradrenérgicas ascendentes.

2.4. Mecanismos neurológicos que regulan la nocicepción y la analgesia.

La experimentación del dolor se compone de la nocicepción, o sea el aspecto puramente sensorial, además de los aspectos de conducta del dolor: estado de alerta, reacciones motoras, reflejos autonómicos y funciones neuroendócrinas; los agentes farmacológicos que modifiquen los anteriores, pueden influir en la experiencia subjetiva absoluta del dolor (25,28).

de los aspectos de conducta del dolor: estado de alerta, reacciones motoras, reflejos autonómicos y funciones neuroendócrinas; los agentes farmacológicos que modifiquen los anteriores, pueden influir en la experiencia subjetiva absoluta del dolor (25,28).

El dolor resulta de la activación de terminaciones nerviosas aferentes debido a un trauma o daño tisular. Los nervios aferentes, que son fibras tipo C no mielinizadas y A delta mielinizadas, se proyectan al cuerno dorsal de la médula espinal donde excitan neuronas espinotalámicas por medio de un péptido neurotransmisor llamado sustancia P. Dichas neuronas espinotalámicas se proyectan al tálamo, conectándose con varios centros autonómicos y motores por medio de axones colaterales, al ascender por el tallo cerebral. La sensación primaria del dolor puede surgir subcorticalmente pero de manera incompleta ya que se ha demostrado una proyección cortical (25,28).

Existen varias formas en que un agonista de los adrenoceptores alfa-2 actúa para producir analgesia. La aplicación intratecal de noradrenalina disminuye el dolor mientras que la destrucción de terminales noradrenérgicas de la médula espinal disminuye los umbrales dolorosos. La aplicación iontoforética de noradrenalina cerca de las neuronas interespinales en el cuerno dorsal, tiene un potente efecto inhibitorio en estas células, especialmente en la actividad inducida por el dolor (25,28).

La aplicación local de noradrenalina y/o agonistas adrenérgicos, de los cuales la clonidina es la más efectiva, produce una disminución de la excitabilidad de las fibras C aferentes. Hay una proyección noradrenérgica a la médula espinal desde el L.C., y se ha demostrado que la estimulación del L.C. inhibe la transmisión nociceptiva en la médula espinal (25,28).

2.5 Descripción del clorhidrato de detomidina.

El clorhidrato de detomidina [clorhidrato de 4(5)-(2,3-dimetil-bencil)imidazol] *, es un fármaco sedativo-analgésico de uso veterinario que es especialmente efectivo en equinos y bovinos (1,2,4,6,7,8,9,10,12,13,14,15,17,22,25,26,28 y 29).

Este fármaco ejerce su acción sedativa-analgésica al actuar como agonista de los adrenoceptores alfa-2 pre y post-sinápticos (centrales, a nivel del L.C. y tallo encefálico; periféricos, a nivel de médula espinal), provocando una activación máxima de las respuestas mediadas por estos receptores, la cual consiste en inhibir la liberación del neurotransmisor desde las terminaciones nerviosas noradrenérgicas. Esto provoca una disminución de la actividad del L.C y tallo encefálico, lo que produce sedación y una disminución de la actividad de las neuronas nociceptivas en médula espinal, lo que produce analgesia (18,19,20,25,28).(*)

Además de los efectos sedativos y analgésicos producidos por la aplicación del fármaco, se observan efectos simpatomiméticos típicos de corta duración (5 a 20 minutos) que varían en su presentación subjetivamente: la frecuencia cardíaca disminuye mientras que la presión sanguínea se eleva; puede haber un cambio temporal en la conductividad del músculo cardíaco, efecto que puede ir acompañado de un bloqueo sinauricular y atrioventricular (2,19,22,23 y 24). La incidencia de estas arritmias es menor al administrar el fármaco por vía intramuscular (i.M) (2,19,22,23 y 24). Hay un aumento en la glucemia y además a dosis altas (160 microgramos/kg), se puede observar piloerección, sudor y diuresis. La frecuencia respiratoria, después de una corta

(*) Domoedán, M.R., Lab. Ciba-Geigy.

disminución (5 minutos), vuelve a valores control y aún mayores (4,9,16,23,24,25 y 28).

Se ha reportado el uso del clorhidrato de detomidina en caballos (1,2,3,4,8,9,12,13,14,15,16,17,19,22,24,26,29), yeguas preñadas (10), potros (14) y vacas (1,6,8). Utilizado a las dosis recomendadas de 20 a 80 microgramos por kilogramo ($\mu\text{g}/\text{kg}$) por vía intravenosa (i.v.) produce un estado profundo de sedación y analgesia que dura de 0.95 a 2.75 horas dependiendo de la dosis usada y esta variación en el tiempo que dura el efecto está en función de la dosis utilizada. (1,4,8,9,12,13,14,26,29).

El domosedán posee una gran variedad de usos en los caballos: se le ha usado como sedante-analésico para llevar a cabo una gran variedad de exámenes y maniobras. También ha sido utilizado en modelos de cólico gastrointestinal en donde se demostró su utilidad para disminuir el dolor visceral (12). Se ha reportado su uso como preanestésico a los siguientes fármacos: gliceril, guayacol, tiopental sódico, ketamina, halotano (3,19). También se ha reportado que el clorhidrato de detomidina a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. administrado a caballos adultos, produce un estado de sedación y analgesia más profundo y de mayor duración que el que se obtiene con la xilacina a la dosis recomendada de 1.1 mg/kg i.v. (4,9,11,12).

La vía de administración del clorhidrato de detomidina ya sea i.v. ó i.m., solo provoca diferencias en el grado de sedación al utilizar la dosis mínima recomendada (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$). A mayores dosis, la vía de aplicación no tiene efecto sobre la profundidad o duración de la sedación-analgesia, pero sí sobre el tiempo de inicio de los efectos (9,12,15).

3.0. OBJETIVOS:

Evaluar la actividad sedativa-analgésica, en condiciones de campo, del clorhidrato de detomina, al ser utilizado en mulos y burdéganos.

4.0. HIPOTESIS:

El clorhidrato de detomidina, potente agonista de los adrenoceptores alfa-2, produce un efecto sedativo-analgésico de duración y profundidad dependiente de la dosis. Ha sido utilizado con éxito para la sedación y analgesia de caballos adultos, yeguas preñadas, potrillos y vacas. Se espera que sea igualmente efectivo en la sedación y analgesia en mulos y burdéganos.

5.0. MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron 20 mulos y burdéganos de distintas edades, pesos y sexo. Se formaron cuatro grupos de cinco animales de acuerdo al nivel de tratamiento con el clorhidrato de detomidina. El grupo 1 fue tratado con 20 microgramos por kilogramo de peso por vía intravenosa ($\mu\text{g}/\text{kg}$ I.V.); el grupo 2 con 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ I.V.; el grupo 3 con 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ I.V. Al grupo 4 se le aplicó un placebo (3 ml de solución salina fisiológica I.V.). Los cálculos de dosificación de los animales se llevaron a cabo utilizando la siguiente fórmula:

$$P = \frac{pt^2 + l}{600}$$

Donde:

P: es el peso del animal en kilogramos.

pt²: es la medida del perímetro torácico, en pulgadas.

l: es la "longitud" del animal, es decir, la medida de la punta del hombro a la punta de la nalga, en pulgadas (5,27).

Se decidió utilizar esta fórmula para calcular el peso de los animales debido a la imposibilidad técnica de pesar a los animales. Ver tabla de dosificación (Tabla 1).

Después de calcular la dosificación, se aplicó el fármaco en la vena yugular del sujeto. Se observaron los siguientes parámetros, a intervalos de 5 minutos (*) durante los primeros 15' y de 15' durante 90':

Para determinar la sedación:

- **Distancia entre el bello inferior y el suelo.** Debido a que los animales presentados para el estudio variaron en talla, la distancia inicial en cada caso fue diferente. Para poder hacer comparaciones dentro y entre grupos, las distancias observadas durante el estudio fueron estandarizadas de tal manera que todos los casos tuvieran una distancia inicial de 100 centímetros.
- **La posibilidad de realizar una maniobra clínico-propedéutica como lo es levantar el casco de los miembros anterior y posterior izquierdos.** La escala de calificaciones va del 0 al 3: 0 equivale a una sedación nula, y el animal no permite siquiera que se le toque; 1 sedación insuficiente, ya que, aunque se puede tocar al animal, este no permite que se le levante el miembro; 2 sedación suficiente, en donde el animal aún presenta resistencia a que se le levante el miembro pero sí es posible hacerlo; y 3 sedación más que suficiente para levantar el miembro.
- **Respuesta a un estímulo acústico:** el estímulo consistió en golpear el interior de una cubeta de lámina vacía a una distancia de 1.5 metros del sujeto. Las calificaciones son: 0 reacción total: mueve la cabeza; 1 respuesta media: mueve las orejas; 2 reacción leve: parece escuchar, 3 sin reacción.
- **Reconocer y caminar sobre una barrera en el suelo de 20 cm de alto.** Esta barrera consistió en una vara de madera de un 1.5 mts. de largo, que fue colocada encima de dos botes de hojalata. Las calificaciones son: 1 pegó en la barrera con un miembro, 2 pegó con 2 miembros, 3 pegó con 3 miembros, 4 pegó con todos, 5 no reconoció la barrera y chocó contra ella, 6 no puede caminar.

Para determinar la analgesia:

Se evaluaron las respuestas a un estímulo doloroso en la piel que cubre las regiones carpal y de la corona del miembro anterior izquierdo y tarsal y de la corona del miembro posterior izquierdo del animal.

El estímulo doloroso se provocó al picar la piel del animal utilizando una aguja hipodérmica desechable del calibre 18 fijada a una vara de madera de 1.0 m de longitud en uno de sus extremos. La vara se utilizó para dar seguridad a la persona que provocó el estímulo. Se atravesó la piel una distancia de 5 mm, y esto se logró mediante la aplicación de un "tope" de cinta adhesiva alrededor de la aguja a esa distancia de la punta de la misma.

Las calificaciones son las siguientes: 0 reacción total, levanta el miembro: 1 reacción media, mueve el miembro: 2 reacción leve: siente pero no mueve el miembro; 3 no siente nada. Las observaciones se harán a los intervalos antes mencionados.

6.0. RESULTADOS:

6.1.0. Evaluación clínica de la Sedación:

6.1.1. Grupo 1 (dosis de 20 µg/kg).

La distancia del bello inferior al suelo disminuyó de 100 cm a 71.5 cm a los 5 minutos post inyección ('p.i.). A los 10' p.i. sube a 73 cm. A los 15' p.i. la curva del efecto se reprofundiza y llega a 68 cm. A los 30' p.i., el observarse una distancia de 71 cm, empieza la recuperación del efecto y ésta es más marcada para los 45' p.i. al llegar a los 90 cm. A los 60' p.i. el efecto aumentó ligeramente al haber 84 cm. La recuperación de los efectos sedativos fue constante a partir de este nivel (gráfica "Distancia bello-suelo").

En la prueba de levantar el casco de los miembros anterior y posterior izquierdo, se obtuvo una calificación de 1.2 ó "sedación no satisfactoria" (ver Tabla 2: "Tabla de calificaciones") a los 5'p.i. y se mantuvo así hasta los 15' p.i.; posteriormente el efecto disminuyó en forma constante y a los 75' p.i. éste desapareció por completo (gráfica "Levantar casco A.P.I.").

En la prueba de respuesta al estímulo acústico, se obtuvo una calificación de 1.2 a los 5'p.i. A los 10'p.i. llega a 1.8. A los 15'p.i. regresó al 1.2. A los 30'p.i. el efecto sube de nuevo a 1.8. A los 45'p.i. y a los 60'p.i. cae a 0.2 (gráfica "Respuesta estímulo acústico").

En la prueba de caminar sobre una barrera los animales pegaron con 2.2 miembros a los 5'p.i.. A los 10'p.i. pegaron con 1.6; a los 15'con 2.1 y a los 30'p.i. con 1. A partir de los 45'p.i. ya no tocaron la barrera (gráfica "Caminar sobre barrera").

6.1.2. Grupo 2 (dosis de 50 µg/kg).

En la prueba de distancia del bello inferior al suelo, la distancia mínima obtenida (máximo signo de sedación) fue de 49 cm a los 10'p.i.. A los 15'p.i. se observa una distancia de 59 cm. A los 30' p.i., 81 cm. A los 45' p.i., 75 cm. A los 60, 75 y 90' p.i., existe una recuperación de la sedación en forma constante pero que no es completa al final de los 90 minutos de observación, al haber aún una distancia de 89 cm que es una "sedación mínima" (gráfica "Distancia bello-suelo").

En la prueba de levantar el casco de los miembros anterior y posterior izquierdos, esta dosis obtuvo las siguientes calificaciones: a los 5'p.i. 2.6 ó "sedación satisfactoria a muy satisfactoria". El efecto se mantiene a este nivel hasta los 45'p.i.. A los 75'p.i. el nivel de sedación bajó a 0.8 y a los 90'p.i. la sedación es casi nula (gráfica "Levantar casco A-P-I").

En la prueba de respuesta al estímulo acústico esta dosis obtuvo una calificación máxima de 2.4 a los 10'p.i. La sedación se mantuvo en un nivel promedio de 1.6 ó "reacción media a reacción leve" durante mas de 90'p.i. (gráfica "Respuesta estímulo acústico").

En la prueba de caminar sobre una barrera, se obtuvo una calificación máxima de 3.8 miembros tocados en la barrera a los 5'p.i.; a los 10'p.i. pegaron con 2.9. A los 15'p.i. con 2.8; a los 30'p.i. con 2.3; a los 45'p.i. con 1.8; a los 60'p.i. con 1.0 y a los 75' y 90'p.i. ya no tocan (gráfica "Caminar sobre Barrera").

6.1.3. Grupo 3 (dosis de 80 µg/kg).

En la prueba que midió la distancia del bello inferior al suelo, se obtuvo una distancia de 53.5 cm a los 5'p.i.. A los 10'p.i. 61 cm. A los 15'p.i. hay 59 cm y a los 30'p.i. hay 49 cm, que es la mínima distancia obtenida o máximo signo de sedación. A los 45'p.i. hay 64 cm a los 60'p.i. hay 72 cms; a los 75'p.i. 80 cms y a los 90'p.i. hay 92 cms. La recuperación

de la sedación, fue casi total al final de los 90 minutos de observación (gráfica "Distancia bello-suelo").

En la prueba de levantar los miembros anterior y posterior izquierdos, esta dosis obtuvo una calificación máxima de 2.6 a los 5'p.i.. A los 10'p.i. de 2.2. Para los 15' y 30' p.i. hay una calificación de 2.4. A los 45'p.i. la calificación obtenida es de 2.2. La sedación va disminuyendo constantemente y a los 90'p.i. se observó una calificación de 0.4. (gráfica "Levantar casco A-P-I").

En la prueba de la respuesta al estímulo acústico, esta dosis obtuvo una calificación de 2 ó reacción leve a los 10'p.i. El efecto va disminuyendo poco a poco y a los 60'p.i. el efecto es casi nulo (gráfica "Respuesta a estímulo acústico").

En la prueba de caminar sobre una barrera, esta dosis obtuvo una calificación máxima de 3.4 miembros tocados a los 5'p.i. A los 10'p.i. tocaron con 2.8 miembros. A los 15'p.i. con 2.3 miembros. El efecto va disminuyendo constantemente y a los 75' p.i. ya no tocaron con ningún miembro (gráfica "Respuesta estímulo acústico").

6.1.4. Grupo 4 (Placebo).

La aplicación de 3 ml de solución salina fisiológica por vía intravenosa, no produjo signos visibles de sedación en los animales; las maniobras encaminadas a evaluar la sedación no pudieron ser llevadas a cabo por el investigador debido a que los sujetos de este grupo tuvieron una marcada tendencia a huir en forma explosiva.

6.2.0 Evaluación clínica de la analgesia.

6.2.1. Grupo 1 (dosis de 20 µg/kg)

El efecto observado en la región carpal del miembro anterior izquierdo (M.A.I.), obtuvo una calificación de 1 (reacción leve, mueve el miembro) a los 10'p.i. y su duración fue de 5' después de los cuales el efecto no es observable (gráfica "Analgesia carpal").

En la región de la corona M.A.I., se obtuvo la calificación de 1 a los 15'p.i.. A los 30'p.i. el efecto cae a 0.2 (gráfica "Analgesia en corona anterior").

En la región tarsal del miembro posterior izquierdo (M.P.I.), el efecto analgésico obtuvo una calificación de 0.8 a los 5' p.i. y se mantiene así hasta los 10'p.i.. A partir de entonces el efecto cae a 0.25 (gráfica "Analgesia tarsal").

En la región de la corona de este mismo miembro la analgesia no fue superior a 0.2 a los 10'p.i. manteniéndose a ese nivel durante 45'. A los 60'p.i. el efecto es nulo (gráfica "Analgesia en corona posterior").

6.2.2. Grupo 2 (dosis de 50 µg/kg)

El efecto analgésico observado en la región carpal del M.A.I., obtuvo una calificación de 1.6 a los 5'p.i., y se mantiene así durante los siguientes 40'; a los 60'p.i. el efecto ya no es reconocible (gráfica "Analgesia carpal")

De igual manera en la región de la corona del M.A.I., se obtuvo una calificación de 1.6 a los 5'p.i.; el efecto analgésico se mantuvo en 0.8 durante 45'p.i. ; a los 60' p.i. éste ya no es observable (gráfica "Analgesia en corona anterior").

En la región tarsal del M.P.I., la calificación de 1.2 se obtiene a los 15'p.i. y el efecto analgésico disminuye a 0.6 a los 30'y

45'p.i.. A los 60'p.i. éste ya no es observable (gráfica "Analgésia tarsal").

En la región de la corona del M.P.I., se observa una curva casi idéntica a la de la región tarsal (gráfica "Analgésia en corona posterior").

6.2.3. Grupo 3 (dosis de 80 µg/kg).

El efecto analgésico de la región carpal del M.A.I., obtuvo una calificación de 2.6 a los 5'p.i. y se mantiene por arriba del 2 ("siente pero no reacciona") durante 1.25 hrs. A los 90'p.i. el efecto tiene una calificación de 1.4 (gráfica "Analgésia carpal").

Las demás regiones observadas en el estudio presentan esencialmente la misma curva que en la región carpal del M.A.I., (gráficas "Analgésia en corona anterior", "Analgésia tarsal" y "Analgésia en corona posterior").

6.2.4. Grupo 4 (placebo)

La aplicación del placebo no produjo efectos analgésicos observables.

7.0. DISCUSION

La dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produjo un efecto sedativo muy poco profundo y de muy corta duración; sin embargo, los signos de sedación (bajar la cabeza, relajar el bello inferior, y agachar las orejas) estuvieron presentes durante un período promedio de 15' a 20' pero desaparecieron al tratar de llevar a cabo otras pruebas como levantar el miembro anterior y posterior izquierdo y al evaluar la respuesta al estímulo acústico.

Esta dosis aplicada a caballos ha sido reportada como suficiente para producir una sedación que permite realizar una gran variedad de actividades (16).

La inhabilidad del fármaco para producir sedación satisfactoria a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, probablemente se debió a que los sujetos del estudio fueron mulos y burdéganos que han sido sometidos a un manejo muy limitado y generalmente este ha sido llevado a cabo por una sola persona.

Por lo tanto, etológicamente, estos animales presentaban un espacio vital sumamente amplio y definido, con un umbral de seguridad muy pequeño. Así, naturalmente, se mostraron desconfiados ante la aproximación de una persona extraña y aún más, cuando esa persona los trataba de tocar e inyectar en la vena yugular.

Invariablemente fue necesaria la aplicación de un tirapié para poder aplicar el fármaco. Esto provocó que el animal no estuviera calmado o con un estado de ánimo "normal".

Clarke *et al* mencionan que al utilizar el clorhidrato de detomidina a una dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como preanestésico a la ketamina, en dos grupos de animales, uno de carácter calmado y afable y el otro de carácter desconfiado o aprensivo, el efecto sedativo producido por el clorhidrato de detomidina

en el segundo grupo (animales desconfiados y aprensivos) fue menor que en el primero (3).

Se sugiere realizar un estudio en el cual se aplique el fármaco a mulos y burdéganos que estén altamente domesticados y acostumbrados a ser manejados por personas extrañas para tratar de determinar si el grado de sedación producido por el fármaco depende del grado de domesticación del animal.

A las dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se observó una sedación profunda que fue aparente en el estado general del animal: cabeza y cuello sumamente inclinados, bellos muy relajados y pendulosos, párpados superiores medio cerrados, orejas agachadas, balanceo en tres miembros, etc. La sedación no desapareció al tratar de llevar a cabo las otras pruebas de sedación. En efecto, los animales estaban tan sedados que para hacer la prueba de caminar sobre una barrera, se les tuvo que jalar y aunque su andar era muy vacilante, ningún sujeto cayó al suelo.

Una característica notable de los efectos sedativos producidos por el fármaco a todos los niveles de dosificación fue la de un efecto inicial profundo de duración variable pero generalmente no mayor a 5 minutos. Este fue seguido de una recuperación rápida del efecto la cual duró unos 10 minutos para posteriormente sufrir una reprofundización del efecto sedativo y del cual los animales se recuperaron lentamente generalmente en un período de 30 a 45 minutos. Esta curva fue más evidente en la prueba de distancia del bello inferior al suelo y en menor grado en la de levantar el casco de los miembros anterior y posterior izquierdos y en la de respuesta al estímulo acústico (Ver gráficas).

Esto puede atribuirse a la distribución plasmática bifásica del fármaco observada por Salonen. Esta distribución bifásica se podría explicar por un rápido equilibrio (distribución) del fármaco hacia los tejidos, lo que lleva a la primera fase corta de distribución y que es provocada por sus propiedades químicas: peso molecular pequeño, carácter lipofílico y ligera-

mente básico. La primera fase va seguida del equilibrio (distribución) del fármaco hacia los tejidos que representan el compartimento profundo o periférico, lo que daría por resultado la segunda fase o fase de redistribución (20).

Se observó que el Domosedán afectó la nocicepción y no la sensibilidad en general: varios sujetos se espantaban las moscas con las colas o contrayendo sus músculos subcutáneos a nivel del tronco. Esto corrobora lo observado por Alitalo (1). En un caso, una mula pateó con su miembro posterior izquierdo al ayudante del observador, el cual estaba tratando de quitar una mosca que el animal tenía en la región escapular izquierda.

Los niveles de dosificación fueron escogidos debido a que son el mínimo, el intermedio y el máximo recomendado por el fabricante para su utilización en caballos. Dado los resultados en las pruebas de sedación sería interesante tratar de establecer el nivel de dosificación entre 20 y 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ que produzca los mismos efectos sedativos que con 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pero con una duración menor de los efectos para así permitir una pronta recuperación de los animales.

Los parámetros escogidos para determinar la sedación nos dan una muy buena indicación del estado de alerta del animal, de su capacidad de reaccionar a su medio ambiente y por lo tanto, del grado de sedación producido por el fármaco.

La distancia del belfo inferior al suelo indica el grado de relajamiento del cuello y esto nos da una idea del grado de sedación del animal. La capacidad del clínico de levantarle los miembros al sujeto indica la posibilidad de realizar una maniobra clínico-propedéutica típica en un equino.

La respuesta del sujeto a un estímulo acústico es un parámetro que está altamente relacionado con la capacidad del animal de reaccionar ante su medio ambiente. La habilidad para reconocer y caminar sobre una barrera indica la capacidad propioceptiva del animal.

Por otro lado, la observación de las reacciones a estímulos dolorosos en la superficie corporal del animal permite formarnos una idea acerca de la potencia analgésica del fármaco y de su posible utilidad en casos quirúrgicos menores.

8.0. CONCLUSIONES

La dosis recomendada por el fabricante para la mayor parte de las necesidades sedativas en caballos, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fue insuficiente para producir una sedación satisfactoria al utilizarse en mulas y burdéganos que han sido moderadamente manejados.

La mayor parte de las necesidades sedativas en las mulas y burdéganos que fueron evaluados en este estudio fueron abarcadas por la dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que produjo un efecto sedativo moderadamente satisfactorio con una duración promedio de 0.75 hrs. Si es necesario un mayor período de tiempo en el que el animal debe de estar sedado, puede utilizarse la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

En cuanto a la analgesia, se observó que a las dosis de 20 y 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aquella estuvo desigualmente distribuida en la superficie corporal, siendo mayor en la piel que cubre a las regiones carpal y de la corona del miembro anterior y menor en las regiones tarsal y de la corona del miembro posterior.

A la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dicha distribución de la analgesia no se observó. La analgesia fue uniforme en las regiones observadas y solo disminuyó con el tiempo. El efecto analgésico producido a esta dosis fue suficiente para poder atravesar la piel de las regiones observadas con una aguja hipodérmica del calibre 18 una distancia máxima de 5 mm sin producir respuesta por parte de los sujetos durante un período de 0.8 hrs.

9.0. TABLAS

TABLA 1.**TABLA DE DOSIFICACION**

Animal	Perímetro Torácico	Longitud	Peso Kg	Dosis μ g	Dosis mg	Cantidad aplicada ml
1	48	37	142.08	2,841.60	2.8416	0.28
2	51	48	208.08	4,161.60	4.1616	0.42
3	45	39	131.63	2,632.50	2.6325	0.26
4	60	46	276.00	5,520.00	5.5200	0.55
5	55	36	181.50	3,630.00	3.6300	0.36
6	72	50	432.00	21,600.00	21.60	2.16
7	64	46	314.03	15,701.33	15.70	1.57
8	62	52	333.15	16,657.33	16.66	1.67
9	55	47	236.96	11,847.92	11.85	1.18
10	54	40	194.40	9,720.00	9.72	0.97
11	72	46	397.44	31,795.20	31.80	3.18
12	65	47	330.96	26,476.67	26.48	2.65
13	55	50	252.08	20,166.67	20.17	2.02
14	60	52	312.00	24,960.00	24.96	2.50
15	51	42	182.07	14,565.60	14.57	1.50

TABLA 2 .

TABLA DE CALIFICACIONES

PRUEBA	CALIFICACIONES	SIGNIFICADO
LEVANTAR CASCO DE MIEMBROS ANTERIOR Y POSTERIOR IZQUIERDOS	0	SEDACION NULA
	1	SEDACION INSUFICIENTE
	2	SEDACION SUFICIENTE
	3	SEDACION ADECUADA

RESPUESTA A ESTIMULO ACUSTICO	0	RESPUESTA TOTAL
	1	RESPUESTA MEDIA
	2	RESPUESTA LEVE
	3	SIN RESPUESTA

CAMINAR POR SOBRE UNA BARRERA EN EL SUELO	1	PEGO 1 MIEMBRO
	2	PEGO 2 MIEMBROS
	3	PEGO 3 MIEMBROS
	4	PEGO 4 MIEMBROS
	5	CHOCA CON BARRERA
	6	NO PUEDE CAMINAR

ANALGESIA	0	REACCION TOTAL
	1	REACCION MEDIA
	2	REACCION LEVE
	3	SIN REACCION

TABLA 3.

RESULTADOS POR GRUPOS.

Grupo 1. 20 µg/kg

ESTIMULO/TIEMPO EN MINUTOS (')	0'	5'	10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
Distancia bello-suelo (cm)	100	71.5	73.0	68.0	71.4	90.0	84.0	87.5	90.5
Levantar casco API	0.2	1.2	1.0	1.0	0.8	0.4	0.2	0.0	0.0
Respuesta estímulo acústico	0.0	1.2	1.8	1.2	1.8	1.0	0.2	0.2	0.0'
Caminar sobre barrera	0.0	2.2	1.6	2.1	1.0	0.4	0.0	0.0	0.0
Anaigesia Carpal	0.0	0.8	1.0	0.9	0.4	0.2	0.0	0.0	0.0
A. Corona Anterior	0.0	0.0	0.4	1.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
A. Tarsal	0.0	0.8	0.8	0.4	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
A. Corona Posterior	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0

TABLA 3.

RESULTADOS POR GRUPOS
(Continuación)

Grupo 2. 50 µg/kg

ESTIMULO/TIEMPO EN MINUTOS (')	0'	5'	10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
Distancia bello-suelo (cm)	100	64.0	49.0	58.5	81.0	74.5	81.0	84.0	89.0
Levantar casco API	0.0	2.6	2.6	2.4	2.8	2.0	1.4	0.8	0.4
Respuesta estímulo acústico	0.0	1.4	2.4	1.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.4
Caminar sobre barrera	0.0	3.8	2.9	2.8	2.3	1.8	1.0	0.2	0.0
Analgesia Carpal	0.0	1.6	0.8	1.0	1.2	1.2	0.4	0.0	0.0
A. Corona Anterior	0.0	1.6	1.0	1.2	1.0	0.8	0.2	0.0	0.0
A. Tarsal	0.0	0.8	0.8	1.2	0.6	0.6	0.2	0.0	0.0
A. Corona Posterior	0.0	0.6	0.8	1.2	0.6	0.6	0.2	0.0	0.0

TABLA 3.
RESULTADOS POR GRUPOS
(Continuación)

Grupo 3. 80 µg/kg

ESTIMULO/TIEMPO EN MINUTOS (')	0'	5'	10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
Distancia belfo-suelo (cm)	100	53.5	61.0	59.0	49.0	64.0	72.0	80.0	92.0
Levantar casco API	0.0	2.6	2.2	2.4	2.4	2.2	2.0	1.2	0.4
Respuesta estímulo acústico	0.0	1.6	2.0	1.4	1.2	0.8	0.1	0.0	0.0
Caminar sobre barrera	0.0	3.4	2.8	2.3	2.1	1.7	0.8	0.0	0.0
Analgesia Carpal	0.0	2.6	2.4	2.5	2.2	2.2	2.0	2.0	1.4
A. Corona anterior	0.0	2.6	2.4	2.6	2.2	2.2	2.0	1.8	1.4
A. Tarsal	0.0	2.4	2.2	2.2	2.2	2.4	2.2	1.6	1.2
A. Corona posterior	0.0	2.4	2.4	2.2	2.0	2.4	2.2	2.0	1.8

TABLA 3.

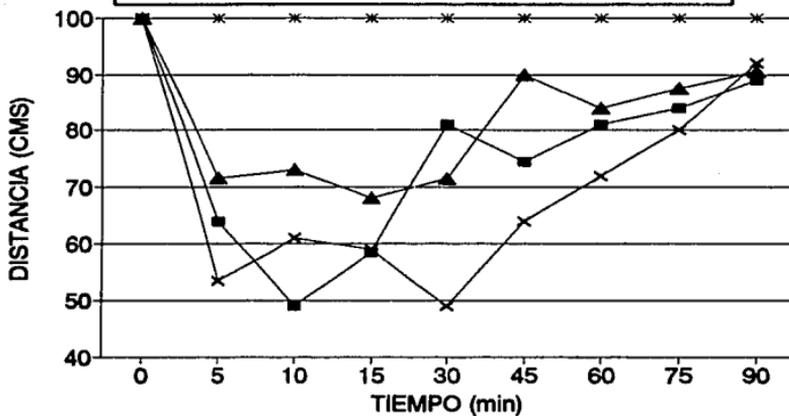
RESULTADOS POR GRUPOS
(Continuación)

Grupo 4. Placebo

ESTIMULO/TIEMPO EN MINUTOS (')	0'	5'	10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
Distancia belfo-suelo (cm)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Levantar Casco API	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Respuesta estímulo acústico	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Caminar sobre barrera	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Analgésia Carpal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A. Corona anterior	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A. Tarsal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A. Corona posterior	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

10.0. GRAFICAS

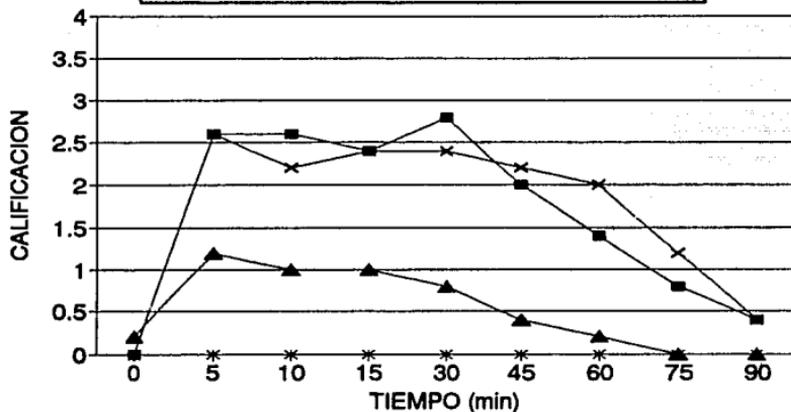
DISTANCIA BELFO-SUELO PROMEDIOS POR GRUPO



—▲— 20 µg/kg —■— 50 µg/kg —×— 80 µg/kg —*— Placebo

LEVANTAR CASCO A-P-I

PROMEDIOS POR GRUPO

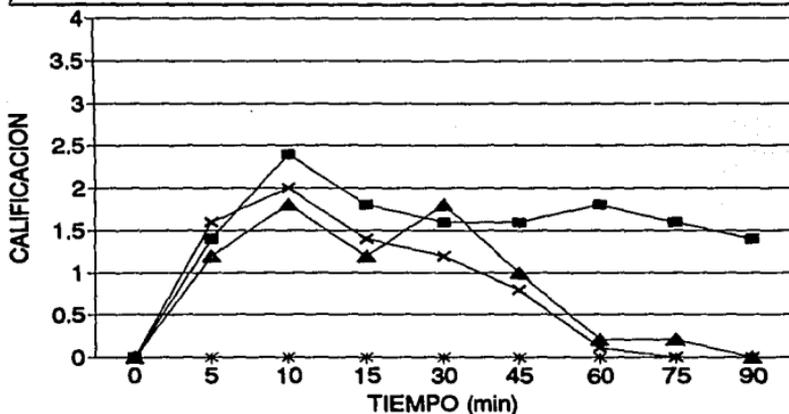


▲ 20 µg/kg ■ 50 µg/kg × 80 µg/kg * Placebo

	SIN SEDACION
	SEDACION NO SUFICIENTE
	SEDACION SUFICIENTE
	SEDACION ADECUADA

RESPUESTA ESTIMULO ACUSTICO

PROMEDIOS POR GRUPO

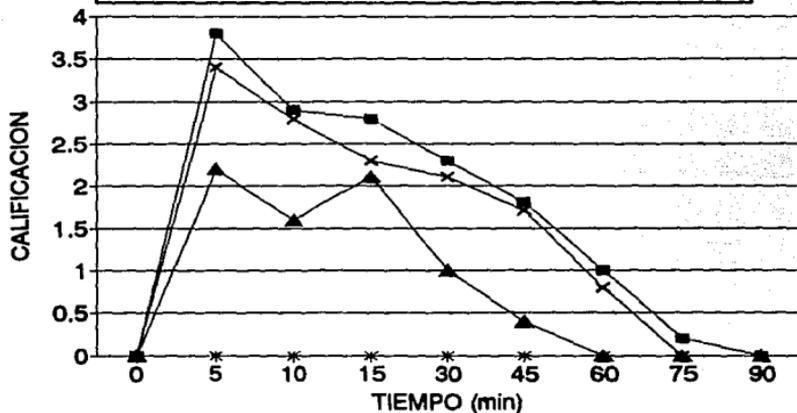


▲ 20 µg/kg ■ 50 µg/kg × 80 µg/kg * Placebo

REACCION TOTAL
REACCION MEDIA
REACCION LEVE
SIN REACCION

CAMINAR SOBRE BARRERA

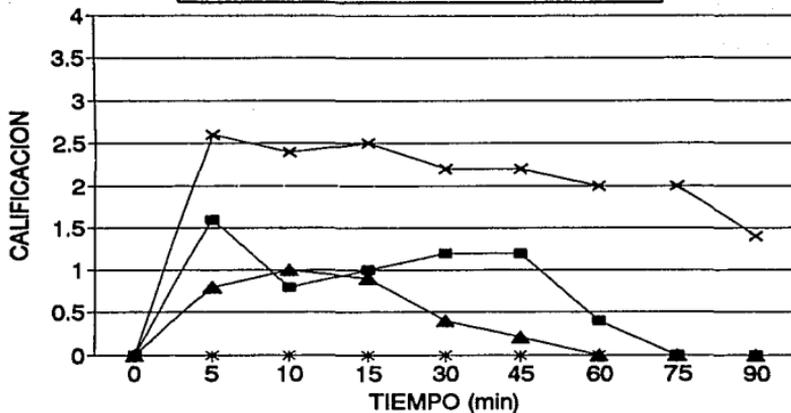
PROMEDIOS POR GRUPO



20 µg/kg
 50 µg/kg
 80 µg/kg
 Placebo

■	PASA SIN GOLPEAR
■	PEGO CON UN MIEMBRO
■	PEGO CON DOS MIEMBROS
■	PEGO CON TRES MIEMBROS
■	PEGO CON CUATRO MIEMBROS
■	NO RECONOCE BARRERA/CHOCA CON ELLA
■	NO PUEDE CAMINAR

ANALGESIA CARPAL PROMEDIOS POR GRUPO

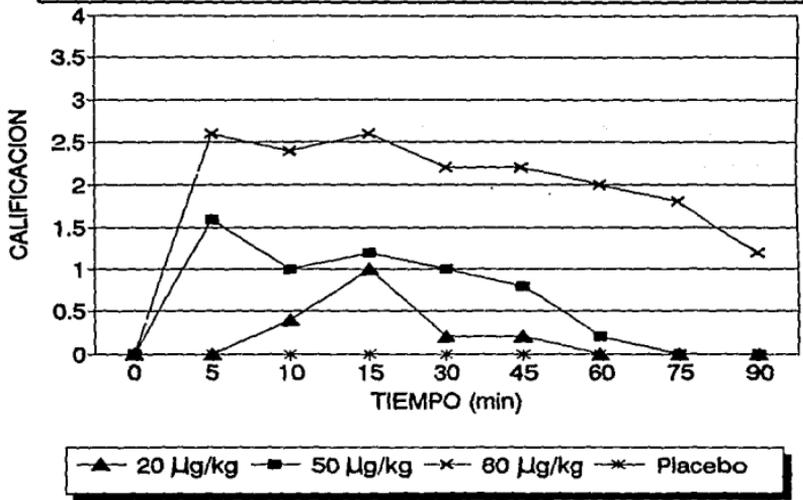


▲ 20 µg/kg
■ 50 µg/kg
× 80 µg/kg
* Placebo

REACCION TOTAL
REACCION MEDIA
REACCION LEVE
SIN REACCION

ANALGESIA CORONA ANTERIOR

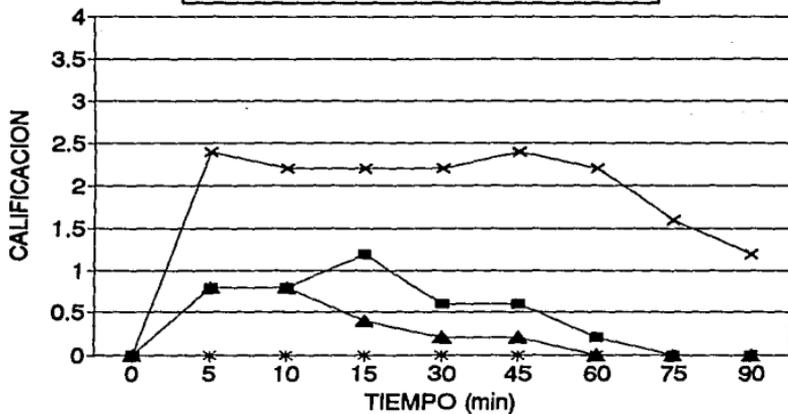
PROMEDIOS POR GRUPO



REACCION TOTAL
REACCION MEDIA
REACCION LEVE
SIN REACCION

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANALGESIA TARSAL PROMEDIOS POR GRUPO



▲ 20 µg/kg ■ 50 µg/kg × 80 µg/kg * Placebo

REACCION TOTAL
REACCION MEDIA
REACCION LEVE
SIN REACCION

11.0.BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Alitalo, I.: Clinical experiences with Domosedan in horses and cattle. *Acta vet. scand.*, 82: 193-196 (1986).
- 2.- Alitalo, I., Vaino, O., Kaartinen, L. and Raekallio, M.: Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. *Acta vet. scand.*, 82: 131-136 (1986).
- 3.- Clarke, K.W., Taylor, P.M. and Watkins, S.B.: Detomidine/Ketamine anesthesia in the horse. *Acta vet. scand.*, 82: 167-180 (1986).
- 4.- Hamm, D. and Jöchle, W.: Sedation and analgesia in horses treated with various doses of Domosedan: blind studies on efficacy and the duration of effects. *Proc. Am. Assn. Equine Practnr.* 30: 235-242 (1984).
- 5.- Hall, L.W.: Equine anesthesia in Textbook of Veterinary Anesthesia. Edited by Soma, R.L. *The Williams and Wilkins Co.* Baltimore, 1971.
- 6.- Jedruch, J. and Gajewsky, S.: The effects of detomidine hydrochloride (Domosedan) on the electrical activity of the uterus in cows. *Acta vet. scand.*, 82: 189-192 (1986).
- 7.- Jöchle, W.: Closing remarks. The simposium on Domosedan in perspective. *Acta vet. scand.*, 82: 205-206 (1986).
- 8.- Jöchle, W.: Domosedan: A new sedative and analgesic drug for horses with dose dependant duration of effects: An introduction. *Proc. Am. Assn. Equine Practnr.*, 30: 221-224 (1984).
- 9.- Jöchle, W. and Hamm, D.: Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horse: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta vet. scand.*, 82: 69-89 (1986).
- 10.- Katila, T. and Oijala, M.: The effect of detomidine (Domosedan) on the maintenance of equine pregnancy and foetal development. *Equine vet. J.* 20: 323-329 (1988).
- 11.- Kerr, D. D., Jones, E.W., Huggins, K. and Edwards, W. C.: Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *Am. J. vet. Res.*, 33: 525-523 (1972).
- 12.- Lowe, J.E. and Hilfiger, J.: Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using I.V.

- and I.M. routes of administration. *Acta vet. scand.*, 82: 85-95 (1986).
- 13.- Lowe, J.E. and Hilfiger, J.: Analgesic and sedative effects of detomidine in a colic model: Blind studies on efficacy and duration of effects. *Proc. Am. Assn. Equine Practnr.*, 30: 225-234 (1984).
 - 14.- Ojala, M. and Katila, T.: Detomidine (Domosedan) in foals: sedative and analgesic effects. *Equine vet. J.*, 20: 327-329 (1988).
 - 15.- Pärnakivi, H.: Use of Domosedan in standing castration in the horse. *Acta vet. scand.*, 82: 203 (1986).
 - 16.- Reitemeyer, H., Klein, H.J. and Deegen, E.: The effect of sedatives in lung function in horses. *Acta vet. scand.*, 82: 111-120 (1986).
 - 17.- Ricketts, S.W.: Clinical experiences with Domosedan in equine practice in Newmarket. *Acta vet. scand.*, 82: 197-201 (1986).
 - 18.- Ruskoaho, H.: Subtypes and functions of alpha-adrenoceptors. *Acta vet. scand.*, 82: 17-28 (1986).
 - 19.- Saarinen, H.: Preanesthetic use of detomidine in horses-some clinical observations. *Acta vet. scand.*, 82: 157-165 (1986).
 - 20.- Salonen, J.S.: Pharmacokinetics of detomidine. *Acta vet. scand.*, 82: 59-66 (1986).
 - 21.- Salvan, L. y Torres, M.: Ganado Asnal y Ganado Mular. *Editorial Salvat*, Barcelona, 1959.
 - 22.- Savola, J.M.: Cardiovascular actions of detomidine. *Acta vet. scand.*, 82: 47-57 (1986).
 - 23.- 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. Assn. Equine Practnr.*, 30: 243-250 (1984).
 - 24.- Short, C.E., Matthews, N., Tyner, C.L. and Harvey, R.: Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgesic (detomidine/Domosedan) for use alone or as a preanesthetic. *Acta vet. scand.*, 82: 139-155 (1986).
 - 25.- Stenberg, D.: The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain. *Acta vet. scand.*, 82: 29-34 (1986).
 - 26.- Stenberg, D., Sanström, M., Pyyhtiä, A.M. and Kuussaari, J.: Sedative and analgesic action of detomidine in horses as evaluated from evoked potentials. *Acta vet. scand.*, 82: 97-109 (1986).
 - 27.- Taylor, P.M.: Anesthesia in Equine Surgery and Medicine (Vol 1) Edited by John Hickman. *Academic Press*. London 1985.

- 28.- Virtanen, R.: Pharmacology of detomidine and other alpha-adrenoceptor agonists in the brain. *Acta vet. scand.*, 82: 35-46 (1986).
- 29.- Wood, T., Weckman, T., Woods, W.E. and Tobin, T.: Detomidine: A preliminary analysis of its duration of action in the horse by variable interval responding. *Equine vet. J.*, 20: 320-322 (1988).