

REPUBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR

**UNIVERSIDAD DE GRANMA**  
Facultad de Medicina Veterinaria

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE  
COTOPAXI**

Unidad Académica de Ciencias Agropecuarias y  
Recursos Naturales



**TRABAJO DE DIPLOMA**



**Tesis en opción al Título de Médico Veterinario y Zootecnista**

**TITULO:**

“EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE  
DEXMEDETOMIDINA POR VÍA EPIDURAL EN  
VACUNOS”

**AUTORA:**

Gabriela Margarita Salazar Esquivel

**TUTOR:**

M.Sc. Yankiel Ramírez Pérez

*2012 Bayamo, MN, Granma, Cuba.*

## PENSAMIENTO



*“Lo que convierte la vida en una bendición, no es hacer lo que nos gusta, sino que nos guste lo que hacemos.”*

**Goethe**



## DEDICATORIA

*Tengo el honor de dedicar este trabajo con mucho cariño, a quienes fueron el motivo principal para seguir adelante en este camino de lucha y constancia, en el que hoy veo realizado mi sueño tan anhelado.*

- ▶ *A mis Queridos Padres **Marcelo e Inés**, porque sin duda alguna son lo mejor de mi vida y amo con todo mi corazón.*
- ▶ *A mis hermanos, que a pesar de las circunstancias hemos logrado ser eso, hermanos. En especial a Ti **Telmo Marcelo** por estar siempre conmigo.*
- ▶ *A toda mi **Familia**, quienes contribuyeron a que hoy sea uno de los días más felices, y que seguirán junto a mí en cada paso dado, en cada logro alcanzado y en todas las alegrías que se nos presenten día a día.*
- ▶ *Y sobre todo a **Dios**, Ser Supremo de infinita gracia y misericordia. Por ser mi fortaleza en medio de mis debilidades y el que guía mi pasos por la vida.*

**Gaby Salazar Esquivel**



## AGRADECIMIENTO

*Agradecer es un sentimiento noble y profundo, es honrar a todos quienes con su esfuerzo y cariño, hacen posible llegar a una meta, ya que no basta solo nuestro empeño sino de todos quienes se encuentran a nuestro alrededor.*

*Por eso con mi corazón lleno de felicidad agradezco:*

- ▶ *A **Dios**, por ser mi luz en medio de la oscuridad.*
- ▶ *A mis Padres, **Marcelo Salazar e Inés Esquivel**, por darme la mejor herencia que es la educación, sabiendo que educar no es dar carrera para vivir, sino templar el alma para las dificultades de la vida.*
- ▶ *A toda mi **Familia**, que con cada granito de arena que aportaron me ayudaron a culminar mi carrera, por siempre creer en mí, gracias por su confianza.*
- ▶ *A mis amigos con quienes hemos vivido experiencias maravillosas dentro y fuera de la universidad y a todos quienes con tanta ilusión viajamos, dejando lo que más amamos para convertir nuestros sueños en realidad, por todos los momentos alegres que hemos vivido. Gracias*
- ▶ *A la **UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI**, por ser mi casa durante mi aprendizaje y a la **UNIVERSIDAD DE GRANMA** por permitir culminar mi sueño. A los docentes que impartieron todos sus conocimientos para mi formación académica, así como también a mi tutor M.Sc. Yankiel Ramírez y al profe Yordanis Gongora por el apoyo, esfuerzo y dedicación.*
- ▶ *A todos quienes me enseñaron que no hay imposibles en la vida, que cada día es diferente y hay que vivirlo intensamente, que Dios es único y verdadero. **Gracias de todo corazón.***

**Gaby's**



## RESUMEN

El presente trabajo se realizó en la Universidad de Granma (municipio Bayamo, provincia Granma), con el objetivo de determinar la dosis mínima eficaz de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos, así como su repercusión sobre algunos parámetros fisiológicos. Se estudiaron 7 vacunos, 5 del sexo masculino y 2 del femenino, con edades comprendidas entre 2 y 4 años. Se aplicaron, por vía epidural, dosis ascendentes del fármaco, comenzando por 0,20 mcg/kg de masa corporal y aumentando ésta en 0,01 mcg/kg hasta alcanzar la dosis eficaz, considerando esta última, cuando el animal permitía la manipulación dolorosa sin ofrecer resistencia, que resultó ser de 1,3mcg/kg de masa corporal proporcionando además una sedación óptima. Se registró el tiempo de inicio y finalización de cada efecto producido sobre las distintas regiones anatómicas. Al comparar parámetros fisiológicos como frecuencia cardíaca y respiratoria, movimientos ruminales y temperatura rectal, también existieron variaciones. El cálculo de las medias y las desviaciones estándar se calculó en el programa Exel 2007.

## SUMMARY

The present work was accomplished in the university of Granma (municipality Bayamo, province Granma), with the objective of determining the minimal efficacious dose of dexmedetomidina's in bovine as well as its repercussion on some physiological parameters. A study was done on 7 bovine, 5 of which were masculine and two feminine, with the age between 2 and 4 years. Epidural, medical dose were applied, in ascending of the drug, beginning with 0,20 mcg /kg of corporal mass and increasing it by 0,01 mcg/kg to reach the efficacious dose. Considering the last, when the animal permitted the paintball manipulation without putting a flight, which resulted to be 1,3 mcg/kg of body alight besides an optimal sedation. The time was registered of the start and end of each effect produced on different distinct anatomic regions. When comparing the physiological parameter's and rectal temperature with the cardiac and respiratory, frequency movements, also were variated the calculations were completed by using Excel 2007 to calculate the studding and the estimation of standard deviations.

# ÍNDICE

<b>PORTADA</b> .....	
..I	
<b>PENSAMIENTO</b> .....	<b>II</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>IV</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>V</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>VII</b>
<b>1. INTRODUCCION</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>2. REVISION BIBLIOGRAFICA</b> .....	<b>- 3 -</b>
2.1. Clasificación Zoológica .....	- 3 -
2.2. Origen de los Bovinos.....	- 3 -
2.3. Constantes Fisiológicas .....	- 4 -
2.4. Razas.....	- 4 -
2.5. Grados de depresión del sistema Nervioso .....	- 5 -
2.6. Anestesia Epidural.....	- 6 -
2.6.1. Forma de acción de los anestésicos en el espacio epidural .....	- 6 -
2.7. Clasificación farmacológica de los tranquilizantes .....	- 6 -
2.7.1. Fenotiacinas.....	- 6 -
2.7.2. Butiroferonas.....	- 7 -
2.7.3. Benzodiazepinas.....	- 7 -
2.7.4. Agonistas alfa-2 adrenérgicos.....	- 7 -
2.8. Sedantes agonistas alfa-2 adrenérgicos.....	- 7 -
2.8.1. Generalidades de los sedantes agonistas alfa-2 adrenérgicos.....	- 7 -
2.8.2. Historia de los agonistas alfa-2 adrenérgicos .....	- 8 -
2.8.3. Mecanismo de acción .....	- 9 -
2.8.4. Farmacocinética.....	- 10 -
2.8.5. Efectos clínicos. ....	- 10 -
2.8.5.1. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.....	- 10 -
2.8.5.2. Efectos Cardiovasculares. ....	- 11 -
2.8.5.3. Efectos Respiratorios. ....	- 12 -
2.8.5.4. Efectos gastrointestinales. ....	- 12 -
2.8.5.5. Efectos endocrinos.....	- 13 -

2.8.5.6.	Hipotermia.....	- 13 -
2.8.5.7.	Otros efectos.....	- 13 -
2.9.	Dexmedetomidina.....	- 14 -
2.9.1.	Generalidades.....	- 14 -
2.9.2.	Características Químicas .....	- 14 -
2.9.3.	Mecanismo de Acción .....	- 15 -
2.9.4.	Farmacocinética.....	- 16 -
2.9.4.1.	Metabolismo.....	- 16 -
2.9.4.2.	Excreción .....	- 17 -
2.9.5.	Farmacodinámica.....	- 17 -
2.9.6.	Efectos clínicos .....	- 17 -
2.9.6.1.	Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.....	- 17 -
2.9.6.2.	Efectos Cardiovasculares .....	- 18 -
2.9.6.3.	Efectos analgésicos. ....	- 18 -
2.9.6.4.	Efectos respiratorios .....	- 19 -
2.9.6.5.	Temperatura.....	- 20 -
2.9.6.6.	Efectos gastrointestinales .....	- 20 -
2.9.6.7.	Efectos renales .....	- 20 -
2.9.6.8.	Efectos en la función endocrina .....	- 21 -
2.9.6.9.	Efectos Musculares.....	- 21 -
2.9.6.10.	Otros efectos.....	- 21 -
2.9.7.	Formulaciones, forma, vías de administración y nombres comerciales.....	- 21 -
2.9.8.	Indicaciones .....	- 22 -
2.9.8.1.	Indicaciones terapéuticas.....	- 22 -
2.9.9.	Efectos secundarios.....	- 22 -
2.9.10.	Precaución para su utilización.....	- 23 -
2.9.11.	Dosificación.....	- 23 -
2.9.11.1.	Sedación .....	- 23 -
2.9.11.2.	Premedicación anestésica .....	- 25 -
2.9.12.	Sobredosificación (síntomas, medida de emergencia, antídotos)-	26 -
2.9.13.	Advertencias Especiales .....	- 26 -
<b>3.</b>	<b>MATERIALES Y METODOS .....</b>	<b>- 28 -</b>



3.1.	Determinación de la dosis de trabajo.....	- 30 -
3.2.	Otros materiales.....	- 30 -
4.	<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES</b> .....	<b>- 32 -</b>
5.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>- 40 -</b>
6.	<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>- 41 -</b>
7.	<b>ANEXOS</b> .....	<b>- 49 -</b>

## **1. INTRODUCCION**

El Vacuno es una especie de amplia plasticidad ecológica, encontrándose distribuida desde las regiones desérticas áridas del mundo hasta los bosques lluviosos húmedos, con mayores concentraciones de cabezas en Asia, América del Sur y África cuya población mundial es de 1'284 188 animales, de los cuales el 70 % pertenece a los países en desarrollo y el 30 % a los países desarrollados. La India, Brasil, la ex Unión Soviética y Estados Unidos son las áreas de mayor población (FAO, 2001).

Los vacunos son animales de características rústicas y temperamento fuerte, por lo que dificulta el manejo en determinadas circunstancias con las técnicas tradicionales de sujeción e inmovilización, aumentando el riesgo físico tanto para el operador como para el animal. Es por esto que el Médico Veterinario, en su actividad profesional necesita evaluar los efectos de los fármacos que se pueden emplear para facilitar dicho manejo, estableciendo las variables de tiempo, efectividad, inducción, mantenimiento, recuperación y vía práctica de administración de los tranquilizantes en esta especie. La administración de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos no ha sido explorada ampliamente por lo que se desconocen los efectos que pudiera producir, sobre algunos parámetros basales. Una de las razones por lo que consideramos importante conocer el efecto de esta sustancia en vacunos es debido el mayor problema que enfrenta el Médico Veterinario encargado de la investigación y manejo de esta, es la inmovilización eficiente y no traumática de los mismos, superarlo constituye un paso vital en el estudio de este recurso ganadero, además resulta de gran interés para facilitar la toma de muestras y recopilaciones de datos fisiológicos, como también tratamiento de enfermedades y lesiones.

Con la presente investigación se pretende determinar la dosis mínima eficaz de dexmedetomidina por vía epidural en Vacunos, así como sus efectos sobre algunos parámetros basales.

El trabajo parte de la siguiente **hipótesis**:

Es posible evaluar la tranquilización farmacológica con clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos, y su repercusión sobre algunos parámetros fisiológicos.

**Objetivo general:**

Determinar la dosis mínima eficaz de clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos, así como su repercusión sobre algunos parámetros fisiológicos.

**Objetivos específicos:**

- Determinar los valores basales de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratorios, temperatura y movimientos ruminales de los vacunos antes de la administración de clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural.
- Determinar la dosis mínima eficaz de clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos.
- Determinar las variaciones sobre los valores basales luego de la administración epidural de dexmedetomidina en vacunos.

## 2. REVISION BIBLIOGRAFICA

### 2.1. Clasificación Zoológica

**Tabla. 1 Clasificación Zoológica**

Phylum	Chordata (con espina dorsal)
Subphylum	Vertebrata
Clase	Mammalia (pelo en la piel y glándulas mamarias desarrolladas)
Subclase	Theria
Infraclase	Eutheria
Orden	Artioctyla (dos dedos; 3 y 4 falanges)
Suborden	Ruminantia (sin incisivos superiores y cuatro compartimientos)
Infraorden	Pecora
Familia	Bovidae
Género	Bos
Especie	Taurus
Subespecie o variedad	tipicus o indicus

Fuente (Gasque, 2008)

### 2.2. Origen de los Bovinos

Los bovinos fueron domesticados primero en Europa y Asia durante el período neolítico. Los vacunos de hoy llevan la sangre de uno o ambos de dos lejanos antecesores, el *Bos taurus* y el *Bos indicus*.

El *Bos taurus* incluye aquellos vacunos domesticados comunes en las zonas templadas, y a su vez, parece proceder de una mezcla de los descendientes del Uro (*Bos primigenius*) y del Celtic Shorthorn (*Bos longifrons*). Se cree que la mayoría de los bovinos, descienden principalmente del robusto Uro (también denominado "Ur" o "Urú"). Este era el poderoso toro salvaje que cazaban nuestros antepasados. Además de los uros, hay otro progenitor de algunas de

nuestras modernas razas, y la primera raza doméstica que se conoce: el Celtic Shorthorn o Toro Céltico; el cual era de tamaño menor que el uro y tenía un perfil cóncavo.

El Bos indicus incluye los bovinos con joroba comunes en los países tropicales y pertenecientes al grupo Cebú (o Brahman). Son animales por completo domésticos y no se han encontrado antecesores en estado salvaje desde los tiempos históricos. El cebú se caracteriza por una giba de tejido carnoso sobre la cruz (que en ocasiones pesa hasta 20 ó 22 Kg.), una gran papada, grandes orejas gachas y una voz que es más gruñido que mugido. Estos animales de apariencia tan peculiar tienen más resistencia al calor y a ciertas enfermedades y parásitos que los descendientes del Bos taurus. (Zeballos, 2010)

### 2.3. Constantes Fisiológicas

**Tabla. 2 Constantes Fisiológicas**

	ADULTO	JOVEN
Temperatura	37.7-38.5	38.5-39.5
Frecuencia Cardíaca	40-80 mov/min.	80-110 mov/min.
Frecuencia Respiratoria	10-30 rep/min.	15-40 rep/min.
Movimientos Ruminales	mov/2 min.	

Fuente (Gasque, 2008)

### 2.4. Razas

Existen en el mundo aproximadamente unos 900 tipos de bovinos distribuidos en los 5 continentes. En muchas regiones las razas nativas utilizadas predominan, mientras que en otros, los tipos comunes son de origen externo. En los países que cuentan con ganadería bovina abundante —en virtud de su capacidad alimentaria—, aproximadamente una docena de razas son las que predominan, tanto en el sector cárnico como en el lechero, siendo más contrastante la situación en este último, donde una sola raza (Holstein o

frisona) tiene abrumador predominio numérico en constante ascenso (Gasque, 2008)

Todas las razas de vacunos tienen el mismo origen. Descienden del "uro" (Bos primigenius). Mediante una cría dirigida de ese "uro" se desarrollaron las razas de vacuno actuales. Se dividen de modo rudimentario en razas de altura y razas de llanura. Además también se diferencian según su uso especial, es decir animales que producen una alta cantidad de leche o carne (O de ambos). Además hay también razas locales, robustas que se caracterizan por un alto nivel de adaptación a las condiciones climáticas adversas y que solo precisan un forraje y un suelo sencillos. (<http://es.foodlexicon.org/r0000380.php>).

Entre las razas principales a nivel del mundo, tenemos:

**Tabla. 3 Razas**

Aberdeen Angus	Criollo limonero	Indubrasil	Pardo suizo
Ayrshire	Guernsey	Jersey	Red Polled
Brahman	Guzerat	Limousin	Romagnola
Carora	Gyr - Gir	Marchigiana	Romosinuano
Charolais	Hereford	Nelore	Senepol
Chianina	Holstein	Normando	Shorthorn

Fuente Gasque (2008)

## 2.5. Grados de depresión del sistema Nervioso

Todos los organismos vivos deben ser capaces de reaccionar apropiadamente a los cambios que se producen en su entorno si quieren sobrevivir. La regulación de estas reacciones es responsabilidad del sistema nervioso, incomparablemente el más complicado de todos los sistemas del organismo.

Los grados de depresión que puede alcanzar el sistema nervioso central son:

- Analgesia: es una disminución de la capacidad de captación del dolor.
- Sedación: comprende una depresión central moderada, donde el paciente se encuentra despierto, disminuye la hiperexcitabilidad y hay tendencia al sueño y embotamiento de la conciencia.
- Hipnosis: es similar al sueño normal profundo.
- Anestesia: es una depresión central más profunda, con ausencia de la motilidad, de la actividad refleja y de la sensación dolorosa.

- Coma: Pérdida de todos los reflejos, con persistencia solo de la actividad autonómica.
- Muerte: Cese de todas las funciones vitales.

Los tranquilizantes cuando se utilizan de forma apropiada, proporcionan un estado de calma y sedación que permite vencer la resistencia y excitación que en condiciones normales, se manifestarían durante la inducción anestésica. (Belda, 2005)

## **2.6. Anestesia Epidural**

La anestesia epidural consiste en la aplicación de un analgésico en el canal medular (espacio epidural). El espacio epidural es la cavidad existente entre la duramadre y el periostio del conducto raquídeo y se extiende desde el agujero occipital hasta la IV vertebra coccígea. (Pérez, 1996)

### **2.6.1. Forma de acción de los anestésicos en el espacio epidural**

Tras la aplicación se bloquean las raíces nerviosas que inervan las regiones caudales del animal, proporcionando analgesia de los miembros posteriores y de la cavidad abdominal. El resultado del bloqueo de la función nerviosa simpática, de la percepción sensorial o de la función motora se debe al fármaco, al volumen final y a la concentración del mismo. (Cabras y col., 2005)

## **2.7. Clasificación farmacológica de los tranquilizantes**

Los tranquilizantes son fármacos que, por definición, actúan calmando al animal, provocando indiferencia al medio. Hay cuatro grupos principales de sedantes: fenotiacinas, butiroferonas, benzodiacepinas y agonistas alfa-2 agonistas adrenérgicos. ([www.medciclopedia.es/diccio/d/de2.htm](http://www.medciclopedia.es/diccio/d/de2.htm))

### **2.7.1. Fenotiacinas**

- Acepromacina
- Propionilpromacina
- Clorpromazina

- Metrotrimepracina
- Prometacina

### **2.7.2. Butiroferonas**

- Azaperona
- Droperidol
- Aloperidol
- Fentanilo
- Propanadiol

### **2.7.3. Benzodiacepinas**

- Valium
- Diacepam
- Librium
- Flurazepam

### **2.7.4. Agonistas alfa-2 adrenérgicos**

- Xilacina
- Medetomidina
- Detomidina
- Romifidina
- Dexmedetomidina

## **2.8. Sedantes agonistas alfa-2 adrenérgicos**

### **2.8.1. Generalidades de los sedantes agonistas alfa-2 adrenérgicos**

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos se sub clasifican de la familia de receptores a adrenérgicos. Estos receptores, sus agonistas y antagonistas pueden mediar en la analgesia, sedación, relajación muscular, ansiolisis, simpaticolisis y control de la hipertensión. Así mismo, no producen gran depresión respiratoria,



no crean adicción y existen antagonistas selectivos que permiten revertir todas las acciones producidas por los agonistas alfa-2. (García, 2001)

Los agonistas alfa-2 no alteran significativamente la dinámica respiratoria, aunque en ocasiones la respiración puede tornarse superficial e intermitente, llegando en algunos pacientes a producir cianosis. El desarrollo de edemas de pulmón ha sido asociado al uso de estos fármacos, sobre todo en ovejas (Celly y col. 1997).

Este receptor ha sido dividido, gracias al uso de marcadores radiactivos, en los subtipos:  $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B,  $\alpha$ -2C y  $\alpha$ -2D. Se han encontrado receptores alfa-2 en el sistema nervioso central (SNC), tracto gastrointestinal, útero, riñones y glóbulos rojos (Cullen, 1996).

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos causan bradicardia, disminución del gasto cardiaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales. Estas situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (Paddleford, 1999) consecuencia de la activación postsináptica de los receptores alfa-2 situados en la musculatura vascular lisa desarrollando vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Alibhai y col., 1996).

Básicamente son tres moléculas: la molécula prototipo es la Xilacina y después las nuevas: romifidina, medetomidina y dexmedetomidina. Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea, todas tienen el mismo tiempo de acción claramente sedante y acción analgésica, el punto a recordar es que su acción sedante es medicamento más larga que la acción analgésica, no se debe esperar mucho hasta que actúe, son fármacos que presentan muchos inconvenientes, especialmente la xilacina. (Cruz, 2005)

### **2.8.2. Historia de los agonistas alfa-2 adrenérgicos**

Los adrenérgicos alfa-2 agonistas han sido utilizados en medicina veterinaria desde hace ya varias décadas con el objeto de proporcionar, de forma dependiente de la dosis, sedación, analgesia y relajación muscular. La xilacina se sintetizó en el año de 1962 en Alemania y fue el primer adrenérgico alfa-2

agonista utilizado en la clínica veterinaria como sedante y analgésico. Las publicaciones sobre la eficacia de la xilacina como coadyuvante anestésico empiezan a aparecer en la década de los 70', pero hasta el año de 1981 la acción de la xilacina no fue relacionada con la estimulación de los receptores centrales alfa-2 adrenérgicos (Clough y col. 1981). En los siguientes años se desarrollaron diferentes fármacos con características similares como la clonidina y la romifidina. Este último es un sedante alfa-2 agonista desarrollado a partir de la clonidina. Fue sintetizado por primera vez en 1985 y se la llamó STH 2130 Cl. Después de diversas investigaciones farmacológicas en animales de laboratorio, comenzaron a realizarse ensayos clínicos en caballos (Voegtli, 1988). Desde entonces las investigaciones se encaminaron a desarrollar alfa-2 agonistas de mejor calidad.

### **2.8.3. Mecanismo de acción**

Los alfa-2 adrenoreceptores presentan una gran distribución en el organismo localizándose a nivel del SNC, aparato cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio, renal, útero, plaquetas y en diferentes estructuras periféricas. (Valdez, 2011)

Los agonistas alfa-2 provocan depresión del SNC al estimular los alfa-2 adrenoreceptores presinápticos a nivel SNC y periférico. Esto disminuye la liberación de noradrenalina y de sustancia P, y en consecuencia, se produce una disminución del flujo simpático. Su activación da lugar a diversos efectos, siendo la acción sedante, analgésica y relajante muscular las de mayor relevancia clínica. (García, 2001) Los adrenoreceptores alfa-2 desencadenan sus acciones a través de las proteínas G. Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilciclase, lo que da como resultado una disminución de AMPc. Existen más de una veintena de especies de proteína G que se distinguen por diferencias en la secuencia de aminoácidos en una de sus tres subunidades. Estas pequeñas diferencias en la subunidad es lo que provoca las distintas respuestas observadas. (González y col, 2006)

Cuando fármacos agonistas u opiáceos o agonistas alfa-2 se unen a sus receptores específicos, las proteínas G asociadas a la membrana son

activadas, lo que permite la apertura de canales de K<sup>+</sup> causando la pérdida de este ión. La neurona queda hiperpolarizada siendo incapaz de responder a nuevos estímulos. A nivel presinápticos se impide la liberación de noradrenalina lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas, produciendo una depresión del SNC por efecto simpaticolítico con pérdida de las funciones de alerta y vigilancia (Paddleford, 1999).

#### **2.8.4. Farmacocinética**

Los Agonistas alfa-2 adrenérgicos tienen una vida relativamente media con una duración poco prolongada. Tras su absorción sistémica son metabolizados a nivel hepático, eliminándose casi en un 90% como metabolitos en la orina. (Caballero y col. 2002)

#### **2.8.5. Efectos clínicos.**

En los mamíferos existe una gran variedad de funciones mediadas por la activación de los receptores alfa-2. Estos receptores, con localizaciones muy diversas, pueden desencadenar múltiples acciones sobre los diferentes sistemas y tejidos orgánicos. (García, 2001)

##### **2.8.5.1. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.**

Son excelentes sedantes; producen una sedación dosis dependiente. También proporcionan analgesia, similar a la observada por la activación de los receptores opioides. La sedición se produce como consecuencia de un descenso en la liberación de norepinefrina y la analgesia, al estimular receptores que intervienen en la nocicepción a nivel del cerebro y la medula espinal. (Correa-Sales y col, 1992) El nivel de sedición puede ser inferior al esperado cuando existe previamente estrés, miedo, excitación o dolor en el animal. (González y col, 2006)

Existen dos razones principales por las que estos compuestos presentan efectos similares a los opioides. En primer lugar, los receptores alfa-2 y los opioides se encuentran en regiones similares en el cerebro e, incluso, en las

mismas neuronas. La segunda razón es que la unión de fármacos alfa-2 adrenérgicos y u opioides a sus receptores da lugar a la activación del sistema de transducción (proteína G). Como consecuencia, se produce la apertura de canales de K<sup>+</sup> en la membrana neural, lo que da lugar a la pérdida de K<sup>+</sup> intracelular y modifica la carga eléctrica, de forma que la célula no responde a los estímulos excitatorios. (Thurmon y col. 1996)

Existen evidencias, a nivel experimental y clínico, que demuestran que la analgesia obtenida con los agonistas alfa-2 dura la mitad de tiempo que la acción sedante y que no es efectiva en todos los tipos de dolor. (Sinclair, 2003) Así mismo, producen relajación muscular al inhibir la transmisión interneural en la médula espinal y estimulan el SNP e inhiben el SNC. (Paddleford, 1999).

Otra acción interesante que producen a nivel del SNC es la depresión de los centros vasomotores cerebrales y un incremento en la actividad de los barorreceptores. (García, 2001).

#### **2.8.5.2. Efectos Cardiovasculares.**

Producen grandes cambios en el sistema cardiovascular:

Disminución de la frecuencia cardiaca (FC) debido a una disminución del tono simpático y a la estimulación vagal. Como consecuencia, se observa bradicardia, con reducciones de entre un 50 y un 75% de la frecuencia previa. Existen dos posibles causas para la aparición de bradicardia. (González y col, 2006).

-Disminución del tono simpático, debido a un descenso en la liberación de noradrenalina. Como resultado se reduce la frecuencia cardiaca entre un 30-50% en perros y un 30-40% en gatos. En este caso cuando se administra la atropina se mantiene la bradicardia.

-El estímulo de los receptores alfa-2 adrenérgicos postsinápticos provoca vasoconstricción periférica, aumento de la resistencia vascular y elevación de la PAM. Como respuesta, se produce un estímulo vagal que disminuye la FC. El gasto cardiaco disminuye, coincidiendo con la bradicardia y un aumento de la resistencia vascular periférica. Así mismo, también son frecuentes los bloqueos atrio-ventriculares de primer y segundo grado. En este sentido,

cuanto más selectivos son los agonistas por lo receptores alfa-2, menos arritmogénicos resultan. (Yamashita y col. 2000)

La activación de los  $\alpha$  adrenoreceptores induce vasoconstricción mediada por el musculo liso y vasodilatación mediada por el endotelio. Tras la administración de estos agentes se produce un aumento inicial de la presión sanguínea que da paso posteriormente a una bajada de tensión produciendo normotension o una ligera hipotensión al disminuir el tono simpático. (García, 2001)

Debido a estos efectos cardiovasculares, hay que tener cierto cuidado a la hora de administrar agonistas alfa-2 adrenérgicos, procurando usarlos en pacientes con buen estado de salud. (Sinclair, 2003)

#### **2.8.5.3. Efectos Respiratorios.**

Deprimen los centros respiratorios del SN. Se reducen el volumen tidal y la frecuencia respiratoria, con un descenso global en el volumen-minuto, sobre todo cuando las dosis son altas. En el perro y en el gato, el CO<sub>2</sub> arterial permanece próximo a los niveles control, mientras que el pH arterial se mantiene en un rango aceptable. La oxigenación arterial sólo disminuye cuando las dosis empleadas son altas. Sin embargo, estudios realizados establecen que en ovejas y vacas se producen un descenso notable de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>.) (Yamashita y col, 2000)

#### **2.8.5.4. Efectos gastrointestinales.**

Los agonistas alfa-2 pueden inducir el émesis al estimular el centro del vómito a nivel cerebral. A su vez, provocan una supresión de las secreciones digestivas y disminución de la motilidad gastrointestinal. En bovinos, se observa timpanismo a los 20-40 minutos de su aplicación y una clara disminución de los movimientos ruminales y de las contracciones reticuloruminales. La atonía ruminal se debe a la estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos localizados en la musculatura del rumen. La unión de los agonistas a estos receptores suprime el ciclo primario de las contracciones

ruminales pero solo disminuye el secundario, que se asocia con el eructo, por lo que no todos los animales sufren de timpanismo. (Ruckebusch y col., 1987). También se puede apreciar un gran flujo de saliva, que no se debe a una mayor producción, sino a una imposibilidad del animal para tragarla. (Sinclair, 2003).

#### **2.8.5.5. Efectos endocrinos.**

Recientes estudios han demostrado que el empleo de agonistas alfa-2 reduce los niveles de hormonas relacionadas con el estrés a nivel perioperatorio. Este es un factor que se tiene muy en cuenta en anestesia humana y al que se empieza a prestar atención en Veterinaria. (Desborough, 2000)

Los agonistas alfa-2 provocan la supresión de la liberación de insulina al estimular receptores  $\alpha_2$  presinápticos en el páncreas, lo que da lugar a un aumento de la glucosa plasmática y glucosuria. Además, estimulan la secreción de hormona de crecimiento GH e inhiben la hormona antidiurética ADH y el sistema renina-angiotensina, favoreciendo la diuresis. También se ha observado que la producción de orina aumenta, ya que se inhibe la liberación de la hormona antidiurética. En el caballo produce prolapso de pene, sudoración profusa, hipersensibilidad cutánea. (Desborough, 2000)

#### **2.8.5.6. Hipotermia**

La temperatura corporal puede disminuir con el empleo de los agonistas alfa-2 como consecuencia de la depresión del SNC y la reducción de la actividad muscular. Este descenso no suele ser muy marcado debido a la vasoconstricción periférica y a la redistribución de la sangre a nivel central, lo que evita grandes pérdidas de temperatura. (Sinclair, 2003)

La administración epidural de xilacina en ganado vacuno y caprino produce un aumento de la temperatura rectal (Amarpal y col. 2002).

#### **2.8.5.7. Otros efectos**

En hembras gestantes hay que tener en cuenta que los agonistas alfa-2 pueden producir un aumento de las concentraciones uterinas, por lo que habrá

que actuar con precaución ya que pueden inducir en el aborto. Son fármacos capaces de atravesar la barrera placentaria. (Sinclair, 2003)

## **2.9. Dexmedetomidina**

### **2.9.1. Generalidades**

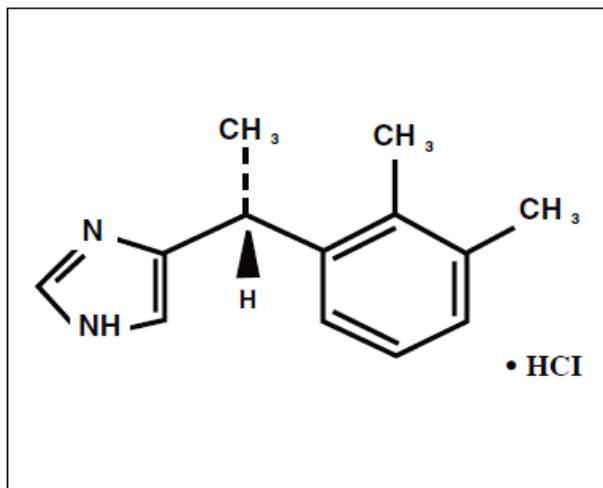
Uno de los fármacos pertenecientes al grupo de los adrenérgicos alfa-2 agonistas es la dexmedetomidina, el cual es utilizado en perros y gatos, tanto en sedación como en premedicación (Granholm y col., 2007), siendo este tan efectivo y seguro como la medetomidina en perros, gatos y caballos (Gómez y col., 2006). Sin embargo en los équidos, son escasos los estudios realizados sobre la dexmedetomidina, siendo el estudio de Bettschart-Wolfensberger y col., (2005) el único encontrado en la literatura actual. Actualmente la dexmedetomidina se utiliza no solo como sedante o en combinación con otros fármacos para preanestesia, sino como fármaco intraoperatorio en infusión continúa tanto en medicina veterinaria como humana (Guan-Yu Lin y col., 2008).

La dexmedetomidina (+) -4-[1-(2,3, dimetilfenil) Etil]-1 H-imidazol (Aantaa y col., 1993) es el adrenérgico alfa-2 agonista de más reciente aprobación para su uso clínico en perro y gatos (Granholm y col., 2007), posee gran especificidad y selectividad ( Abdalla y col., 2006), siendo superior a la selectividad de fármacos pertenecientes al mismo grupo como los son: clonidina, detomidina o xilazina (Aantaa y col, 1993); esta mayor selectividad sobre los receptores alfa-2 le confieren una mayor potencia sedante y analgésica, provocando una menor depresión cardiovascular (Kuusela, 2004). Estas características hacen de la dexmedetomidina el alfa-2 agonista comercial más potente hoy en día (Uilenreef y col., 2008).

### **2.9.2. Características Químicas**

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y algunos países europeos como un agente sedante/analgésico de uso veterinario. (Mato y col. 2002) Químicamente se

trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2, 3-dimetilfenil) etil]imidazol monoclóridato. Su fórmula molecular es  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ , siendo su peso molecular de 236,7.



**Estructura química de la dexmedetomidina**

El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de  $157^{\circ} C$ . Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar.

### 2.9.3. Mecanismo de Acción

Dexmedetomidina es un fármaco agonista alfa-2 adrenérgico, y por tanto su mecanismo de acción general será mediante su unión al receptor alfa-2 adrenérgico. El receptor alfa-2 adrenérgico media sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina). La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciéndose la concentración de 3'-5' adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Esta molécula es un importante regulador de muchas funciones celulares, actuando mediante el control del estado de fosforilación de proteínas reguladoras a través de la enzima proteína kinasa. Aunque la inhibición de la adenil-ciclasa sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor alfa-



2, el descenso de la concentración de AMPc no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (Hescheler y col. 1987), el aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas (Isom y col. 1987) y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizada la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal (Codina y col. 1987).

#### **2.9.4. Farmacocinética**

En general los alfa-2 agonistas en comparación con otros sedantes, muestran unas tasas altas de aclaramiento y una vida media relativamente más cortas (Salonen, 1992). Estudios de farmacocinética sobre la dexmedetomidina y levomedetomidina en las especies ovina y caprina han determinado que la distribución y eliminación de este tipo de medicamentos en la anestesia general es muy rápida. (Kästner y col, 2006).

La dexmedetomidina tiene una vida media de distribución de 6 minutos aproximadamente, una vida media de eliminación de 2 horas (Bhana y col., 2000) Se ha investigado también su farmacocinética por vía epidural, intratecal y transdérmica. Así, en ovejas, se ha observado que tras una inyección epidural de dexmedetomidina, la absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, pudiéndose detectar un retraso de al menos 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial (Eisenach y col. 1994)

##### **2.9.4.1. Metabolismo**

El metabolismo de la dexmedetomidina se lleva a cabo en el hígado por la glucuronización y por el metabolismo del sistema enzimático del citocromo P450, responsable de la oxidación y reducción de la molécula (Yazbek-Karam y col, 2006). Debido a su metabolismo, los pacientes con insuficiencia hepática

podrían necesitar dosis más bajas a las empleadas habitualmente (Maze y col, 2001).

#### **2.9.4.2. Excreción**

El 95% de la excreción de la dexmedetomidina se realiza por vía renal en metabolitos inactivos (excretado como conjugados metil y glucurinoídes) (Bhana y col, 2000) y el 5 % restante por heces (Yazbek-Karam y col, 2006).

#### **2.9.5. Farmacodinámica**

La dexmedetomidina, farmacológicamente presenta efectos analgésicos y sedantes. Su acción es similar a los demás fármacos de su grupo. Estimula directamente a los receptores alfa-2 adrenérgicos del sistema nervioso, produciéndose la sedación al inhibir la liberación de norepinefrina. (Calahan y col. 1991).

#### **2.9.6. Efectos clínicos**

##### **2.9.6.1. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central**

La sedación y analgesia es un efecto de la activación central de los receptores alfa-2 del SNC, principalmente los que se encuentran en el locus coeruleus (Granholm y col, 2006).

El locus coeruleus es un importante modulador de la vigilia, pudiendo ser el sitio de mayor acción de los alfa-2 agonistas adrenérgicos (Scheinin, 1992), haciendo que esta área del cerebro se la responsable de la sedación (Tibírca y col, 1992).

Los perfiles de sedación y analgesia de la dexmedetomidina se basan en diferentes estudios tanto clínicos como de laboratorio, donde se registran y evalúan los reflejos, parámetros respiratorios, cardiovasculares y los efectos encefalográficos (Franken y col, 2008).

### **2.9.6.2. Efectos Cardiovasculares**

Los efectos hemodinámicos de los alfa-2 agonistas se describen como una reacción bifásica de presión sanguínea (aumento inicial de la presión sanguínea y subsecuente disminución) con reducción de la frecuencia cardiaca e índice cardiaco, incremento del índice de resistencia vascular, presión venosa central y mínimos cambios en la presión arterial pulmonar (Murrell y col., 2005). El incremento inicial en la presión sanguínea resulta de la vasoconstricción periférica causada por la activación de receptores alfa-2 postsinápticos en la musculatura lisa de la vasculatura periférica; esto va asociado con una disminución de la frecuencia cardiaca mediada por barorreceptores. (Murrell, 2005)

En la segunda fase cae la presión sanguínea y se produce una predominante hipotensión central. La localización exacta de los receptores específicos responsables de la hipotensión central es desconocida. Los receptores alfa-2 e imidazolínicos en el tallo cerebral están probablemente relacionados (Murrell y col., 2005). Sin embargo, la variación de presión depende de la dosis de alfa-2 agonista administrada. A pesar de las alteraciones cardiovasculares inducidas por la dexmedetomidina, es bien sabida su aplicación en infusión endovenosa continua en pacientes humanos con patologías coronarias, produciendo una disminución de la taquicardia y de la respuesta al estrés, así como una reducción en la tasa de mortalidad. Las dosis de dexmedetomidina en infusión continua utilizadas en animales, es superior a las utilizadas habitualmente en humanos (Pascoe y col, 2006).

### **2.9.6.3. Efectos analgésicos.**

Los agonistas alfa-2 tiene una potente acción antinociceptiva demostrada en estudios clínico y experimentales, tanto en animales como en humanos. Mejorando la analgesia intraoperatoria cuando se utiliza como preanestésico. Los alfa-2 agonistas han sido utilizados en diferentes modelos neuropáticos en ratas en donde se atenuó o incluso se revirtió el dolor que se produce tras la ligadura de un nervio. El dolor neuropático es difícil de manejar y los alfa-2

agonistas podrían ser una opción para el tratamiento de aquellos casos en los que el dolor es resistente a los opiáceos (Murrell y col., 2005).

Una corta duración de la analgesia (cerca de 1 hora) y un efecto techo de sedación, se observa con dosis altas de medetomidina, a 40 µg/Kg y dexmedetomidina a 20 µg/Kg (Guan-Yu Lin y col, 2008). La combinación de adrenérgicos alfa-2 agonista y opiáceos resulta en un aumento del efecto analgésico (Ossipov y col, 1989).

En perros se observó que la infusión continua de dexmedetomidina fue igual de efectiva que la morfina en infusión continua, aportando analgesia postoperatoria y sin efectos clínicos adversos relevantes. Los resultados de este estudio demuestran que las infusiones continuas de dexmedetomidina contribuyen a mantener un plano analgésico postoperatorio estable durante más de 24 horas en pacientes críticos. (Valtolina y col, 2009)

#### **2.9.6.4. Efectos respiratorios**

La estimulación de los receptores alfa-2 localizados en el sistema nervioso central, induce depresión respiratoria (Gómez y col, 2006). Se evidenció que los alfa-2 agonistas en caballos, perros y gatos producían depresión respiratoria caracterizada por disminución de los parámetros ventilatorios, seguida de la reducción de la tensión arterial de oxígeno y un incremento en la tensión de dióxido de carbono. (Kästner y col, 2001). Así mismo, en perros se observó una marcada reducción de la frecuencia respiratoria respecto a los valores basales tras la administración de dexmedetomidina y medetomidina, manteniendo dicha depresión respiratoria durante 180 minutos. (Granholm y col, 2006)

Estudios realizados en ovinos han descrito hipoxemia y edema pulmonar tras la aplicación de alfa-2 agonistas, como la dexmedetomidina, medetomidina, dexmedetomidina y romifidina (Kästner y col., 2006).

En équidos, evidenció una reducción significativa de la frecuencia respiratoria tras la aplicación de dexmedetomidina a lo largo de todo el período de observación (Bettschart-Wolfensberger y col, 2005).

Los receptores alfa-2 adrenérgicos presentan una baja actividad sobre el centro respiratorio, induciendo pocos efectos depresivos sobre la actividad respiratoria (Abdalla y col, 2006).

#### **2.9.6.5. Temperatura**

Uno de los efectos que producen la activación de los receptores alfa-2 es la hipotermia (Tendillo, 1992). Sin embargo, durante una anestesia general la hipotermia es generalmente producida en pacientes anestesiados por disminución de un 30% en la producción endógena de calor por depresión del metabolismo, por el contacto del paciente con superficies frías y por la administración de fluidos fríos por vía endovenosa. En consecuencia, la temperatura central disminuye con rapidez durante la primera hora de anestesia general (Campos y col, 2003).

#### **2.9.6.6. Efectos gastrointestinales**

En el tracto gastrointestinal la dexmedetomidina produce una disminución de la motilidad y de las secreciones (Yazbek-Karam y col, 2006).

La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los alfa-2 agonistas sobre los receptores alfa-2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina (Karhuvaara y col. 1991). Los alfa-2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los alfa-2 adrenoceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal (Berthelsen y col. 1977). En animales de experimentación la clonidina produce una inhibición vagal que conduce a una disminución de la motilidad, tanto gástrica como del intestino delgado (Asai y col. 1997).

#### **2.9.6.7. Efectos renales**

La respuesta a la actividad de los receptores alfa-2 adrenérgicos incluye la inhibición de la liberación de renina, incremento en la filtración glomerular y aumento en la excreción de sodio y agua (Yazbek-Karam y col, 2006).

Los alfa-2 agonistas inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales (Smyth y col. 1985)

#### **2.9.6.8. Efectos en la función endocrina**

La estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos localizados en la células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, pueden causar temporalmente una inhibición directa de la liberación de insulina. Esta hiperglicemia clínica no parece ser un problema en pacientes sanos (Yazbek-Karam y col, 2006).

Estarían relacionadas con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes (Hokfelt y col. 1975). La estimulación de receptores alfa-2 localizados en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provocan al disminuir la secreción de insulina (Angel y col. 1988)

#### **2.9.6.9. Efectos Musculares**

Entre otros efectos de la dexmedetomidina tenemos que, al igual que el resto de alfa-2 agonistas la dexmedetomidina produce relajación muscular (Gómez y col, 2006).

#### **2.9.6.10. Otros efectos**

Los receptores alfa-2 se encuentran localizados en numerosos tejidos y tipos celulares, como por ejemplo en tejido adiposo y plaquetas (Khan y col, 1999).

La estimulación de los receptoras alfa-2 en plaquetas provoca agregación plaquetaria (Grant y col., 1980). También podemos encontrarlos en la superficie de los macrófagos (Kang y col., 2003).

### **2.9.7. Formulaciones, forma, vías de administración y nombres comerciales.**

#### **Composición cualitativa y cuantitativa**

Un ml contiene 0,5 mg de hidrocloreuro de dexmedetomidina, equivalente a 0,42 mg de dexmedetomidina. Solución inyectable

### **Naturaleza y contenido de los recipientes**

Caja de cartón con 1 vial de vidrio (Tipo I) de 10 ml, con tapón de caucho clorobutilo y cápsula de aluminio. Formatos: 10 ml y 10 x 10 ml

### **Vía de administración**

Este medicamento está destinado para:

- Perros: vía intravenosa o intramuscular
- Gatos: vía intramuscular (Agencia europea (EMEAS) y española (AEMPS), 2011)

### **Nombre comercial**

DEXDOR® y DEXDOMITOR®

## **2.9.8. Indicaciones**

### **2.9.8.1. Indicaciones terapéuticas**

Sedación para facilitar el manejo en procedimientos de diagnóstico, cirugía menor y manipulaciones en general. Premedicación antes de la inducción de anestesia general. Sedación y analgesia profunda en perros en uso concomitante con butorfanol para procedimientos médicos y quirúrgicos menores. Las contradicciones descritas son las mismas que para el resto de los alfa-2 agonistas. No usar en animales con alteraciones cardiovasculares, ni con enfermedades sistémicas graves. (Hollingworth, 1992)

## **2.9.9. Efectos secundarios.**

Pueden producir los efectos secundarios típicos de los agentes alfa-2 agonistas, tales como bradicardia, en ocasiones profundas, arritmias benignas y reversibles con bloqueos atrioventriculares, hipotensión, sudoración, hiperglicemia y diuresis. Los efectos cardiacos pueden evitarse administrando atropina. Debido a su actividad adrenérgica alfa-2, la dexmedetomidina provoca una disminución de la frecuencia cardiaca y de la temperatura corporal. En algunos perros y gatos, puede producirse un descenso de la frecuencia respiratoria. En casos raros se han notificado edema pulmonar. La presión

arterial se incrementará al principio y luego regresará valores normales o por debajo de lo normal. (Genzow y col, 1994).

### **2.9.10. Precaución para su utilización**

Al igual que con los otros alfa-2 agonistas, se ha observado aparentemente, movimientos defensivos, por lo que se debe utilizar las precauciones y cuidados necesarios para el manejo de los animales sedados. De forma general se debe tener en cuenta los siguientes aspectos en su uso. (Marntell y col., 1996)

- Los animales sedados, especies mayores, deben ser sometidos a sujeción para evitar lesiones.
- Debe tenerse precaución en animales con un estado de salud precario, o bien en caso de enfermedad cardiovascular, renal, hepática o pancreática, así como en animales que padecen de disfunción respiratoria.
- No se ha establecido la seguridad de la dexmedetomidina en machos destinados a la reproducción.
- En gatos, la córnea puede presentar opacidades durante la sedación. Se deben proteger los ojos con un lubricante ocular adecuado.

### **2.9.11. Dosificación**

#### **2.9.11.1. Sedación**

La dosis de Dexmedetomidina se basa en la superficie corporal:

En perros se utiliza las siguientes dosis:

-Por vía intravenosa: hasta 375 microgramos/metro cuadrado de superficie corporal

-Vía intramuscular: un máximo de 500 microgramos/metro cuadrado de superficie corporal Cuando se administra junto con butorfanol (0,1 mg/kg) para conseguir una sedación y analgesia profundas, la dosis intramuscular de dexmedetomidina es de 300 microgramos por metro cuadrado de superficie corporal.



La dosis de medicación previa de la dexmedetomidina es de 125 a 375 microgramos/metro cuadrado de superficie corporal, administrados 20 minutos antes de la inducción en procesos que requieran anestesia. La dosis debe ajustarse al tipo de cirugía, la duración de la intervención y la conducta del animal.

El uso concomitante de dexmedetomidina y butorfanol produce efectos sedantes y analgésicos que comienzan en un periodo nunca superior a 15 minutos. Los efectos sedantes y analgésicos máximos se alcanzan en los 30 minutos siguientes a la administración. La medicación previa con dexmedetomidina reduce significativamente la dosis necesaria de agente de inducción y reduce los requisitos de anestésicos inhalatorios para la anestesia de mantenimiento. En un ensayo clínico realizado, las necesidades de propofol y tiopental se redujeron en un 30% y un 60% respectivamente. Todos los agentes anestésicos utilizados para la inducción o el mantenimiento de la anestesia deben administrarse hasta que se instaure su efecto. (Agencia europea (EMEAS) y española (AEMPS), 2011)

La administración de 5 µg/Kg intravenoso de dexmedetomidina, no afecta significativamente los valores de presión intraocular ni al espesor central de la córnea en perros. Siendo una herramienta bastante útil cuando se tiene que intervenir este órgano (Gómez y col 2009).

En gatos, la dosificación es de 40 microgramos de hidrocloreto de dexmedetomidina/kg de p.v., equivalente a un volumen de dosis de 0,08 ml de Dexdomitor/kg de p.v. cuando se usa para procedimientos no invasivos y con grado de dolor de ligero a moderado que requieran inmovilización, sedación y analgesia. (Agencia europea (EMEAS) y española (AEMPS), 2011)

En humanos, Comparado con Midazolam para lograr sedación y ansiolisis en cirugía superficial, 2,5 µg/Kg im de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0,7 µg/Kg de midazolam, aunque con dexmedetomidina hubo menos trastorno psicomotor previo y un menor grado de amnesia anterógrada que con midazolam. Además en este estudio dexmedetomidina atenuó el delirio post anestésico inducido por ketamina (Levanen y col., 1995)

**Tabla. 4 Dosis en algunas especies domesticas**

Especie	Dosis $\mu\text{g}/\text{Kg}$	INFUSIÓN $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$	VÍA
Canina	1-20	1-3	IM, IV
Felina	1-40		IM, IV
Equina	1-5	1-3	IM, IV
Ovina	1-5		IM, IV

Fuente Cabrejo (2011)

### 2.9.11.2. Premedicación anestésica

El paciente sano presenta un estado neurológico óptimo y es más susceptible a padecer miedo o estrés, especialmente en razas nerviosas. Por este motivo una práctica habitual es la premedicación con la finalidad de reducir el nivel de ansiedad.

Los fármacos que pueden emplearse son: agonistas alfa-2 (dexmedetomidina y medetomidina, xilacina, romifidina), fenotiacinas (acetilpromacina, propinilpromacina) y opiáceos (metadona, morfina, fentanilo, petidina, buprenorfina, butorfanol).

Los agonistas alfa-2 y las fenotiacinas son unos excelentes ansiolíticos. A diferencia de agonistas alfa-2 y opiáceos, las fenotiacinas no disponen de antagonista, que constituye una valiosa reserva terapéutica en caso de complicaciones inesperadas, ni tampoco proporcionan un efecto analgésico.

Las benzodiacepinas, y especialmente el diacepam, pueden resultar ineficaces en animales sanos excitados aunque son adecuados en animales viejos o debilitados.

Opiáceos como la buprenorfina y el butorfanol pueden provocar alteraciones del comportamiento en perros y gatos sanos si no se administran con un sedante. Además, su potencia analgésica es moderada y se emplean habitualmente en procedimientos diagnósticos o poco dolorosos.

Por otro lado, los opiáceos potentes (morfina, petidina, fentanilo) son, en general, menos efectivos en gatos e incluso producen excitación. Cuando estos fármacos o las benzodiacepinas se combinan con otros tranquilizantes, estos efectos no se presentan o están aminorados. En el gato los tranquilizantes más eficaces son la ketamina y los agonistas alfa-2. (Álvarez, 2009)

**Tabla. 5 Dosis Premedicación en perros y gatos**

Perro	Mg/kg	Gato	Mg/kg
Medetomidina (Domtor)	0,005-0,02	Medetomidina (Domtor)	0,005-0,02
Dexmedetomidina (Dexdomitir)	0,0025-0,1	Dexmedetomidina (Dexdomitir)	0,002-0,006
Acetilpromacina (Calmo-Neosan)	0,02-0,1	Ketamina (Ketolar, Imalgene)	6-10
Propionilpromacina (Combelen)	0,02-0,05		
		Midazolam	0,3-0,5
Midazolam	0,2-0,5		
		Acetilpromacina (Calmo-Neosan)	0,06-0,1
Atropina	0,01-0,04		
		Atropina	0,02-0,04

Fuente Álvarez (2009)

El fármaco prototipo del grupo de los alfa-2 agonistas, la clonidina, presenta unas reconocidas propiedades sedantes y ha sido estudiado en este punto en numerosos trabajos. Administrada en dosis de 100-300 µg/Kg la clonidina produce sedación de manera dosis dependiente (Carabine y col., 1991). Dexmedetomidina presenta unos efectos similares a clonidina cuando se emplea como premedicación, pero con la desventaja con respecto a la clonidina de que no está disponible por vía oral. Los estudios sobre sedación con dexmedetomidina se han realizado en voluntarios y en pacientes humanos.

#### **2.9.12. Sobredosificación (síntomas, medida de emergencia, antídotos)**

Dosis superiores a las establecidas o recomendadas causan efectos secundarios transitorios, tales como sudoración, bradicardia, bloqueos atrioventriculares, hipotensión, ataxia, hiperglicemia y diuresis. Pudiendo utilizar atropina para contrarrestar los efectos por sobredosificación. (England y Hammond, 1997)

#### **2.9.13. Advertencias Especiales**

La sobre dosificación con dosis superior ocasionan efectos secundarios indeseables. En caso de emergencia anestésica, los efectos de este producto

pueden ser revertidos usando un antagonista alfa-2 como la solución de atipamezol (dosis sugeridas: gatos-400µg/Kg peso vivo, perros-200 µg/Kg peso vivo). Al igual, lavar las salpicaduras de la piel y ojos. (Rodríguez, 1997)

### 3. MATERIALES Y METODOS

El trabajo se realizó en el vivario de la Universidad de Granma. Se emplearon cinco machos y dos hembras vacunos de diferente peso y edad en buen estado de carnes (no caquéticos, ni obesos).

A todos los animales se les realizó un examen coprológico para determinar la presencia de parásitos gastrointestinales, los parásitos detectados pertenecían a la familia Strongylidae, todos los animales, previo a cualquier manipulación, fueron desparasitados con ivermectina al 1% a razón de 0,15mg/kg de masa corporal; asimismo, todos ellos presentaron un estado de salud óptimo y satisfactorio.

Previamente a la aplicación y luego de la administración por vía epidural se evaluaron los signos vitales de los animales tales como:

- Frecuencia Cardíaca.
- Frecuencia Respiratoria.
- Temperatura Rectal.
- Movimientos Ruminales.

La aplicación se realizó por vía epidural, en el espacio sacro coxígeo entre la última vertebra sacra y la primera vertebra coxígea, utilizando agujas 50/12 y jeringas acorde al volumen inyectado. Se tomaron las medidas antisépticas correspondientes a fin de evitar complicaciones en el sitio de aplicación.

Los signos de relajación y analgesia fueron evaluados a través de estimulación nociceptiva, mediante compresión con pinzas hemostáticas y para determinar la profundidad de la analgesia se emplearon agujas 5/12 que se aplicó en la región posterior del animal.

Luego de la administración del fármaco, se registró el tiempo de inicio de los efectos de la droga y su acción sobre las diferentes regiones corporales, como así también su duración. Luego de administración se hicieron 3 mediciones de los parámetros fisiológicos cada 30 minutos.

**-Inicio del efecto:** Tiempo en minutos al cual aparecía cualquier cambio en el comportamiento animal o cualquier alteración de los parámetros fisiológicos

determinados con anterioridad como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y movimientos ruminales.

**-Fin del efecto:** Tiempo en minutos al cual no se observaba ninguno de los efectos clínicos obtenidos tras la aplicación epidural de dexmedetomidina.

**-Inicio de la sialorrea:** Tiempo en minutos al que comenzaba la sialorrea.

**-Fin de la sialorrea:** Tiempo en minutos al cual desaparecía la misma.

**-Inicio del morro seco:** Tiempo en minutos al que se notaba sequedad del morro.

**-Fin del morro seco:** Tiempo en minutos al que desaparecía la sequedad del morro.

**-Inicio de la caída de los párpados:** Tiempo en minutos al que se notaba este efecto

**-Fin de la caída de los párpados:** Tiempo en minutos al que los párpados recuperaron su posición normal.

**-Inicio de la caída de orejas:** Tiempo en minutos al que se observaba la caída de éstas.

**-Fin de la caída de las orejas:** Tiempo en minutos al que las orejas regresaban a su posición normal.

**-Inicio de la relajación del prepucio:** Tiempo en minutos al que se observaba y era palpable la relajación de éste.

**-Fin de la relajación del prepucio:** Tiempo en minutos al que desaparecía esta relajación regresando el prepucio a su posición normal.

**-Inicio de la relajación del esfínter anal:** Para determinar este parámetro se aprovechó el hecho de que para la toma de temperatura rectal era necesario introducir el termómetro, a lo que el animal ofrece cierta resistencia, considerándose como relajado el esfínter anal cuando al introducir el termómetro no se notaba dicha resistencia y se observaba un aumento del diámetro del mismo registrando el tiempo en minutos en que aparecía este efecto.

**-Fin de la relajación del esfínter anal:** Tiempo en minutos al que se notaba nuevamente resistencia al introducir el termómetro a través del esfínter anal y este recuperaba su diámetro.

**-Inicio de la relajación del escroto:** Tiempo en minutos al que se observaba y palpaba la relajación del escroto, considerándolo como relajado cuando aumentaba de tamaño y a la palpación se notaba dicha relajación.

**-Fin de la relajación del escroto:** Tiempo en minutos al que el escroto volvía a su posición normal y a la palpación no se notaba dicha relajación.

**-Inicio de la micción:** Tiempo en minutos al que se observaba la micción.

**-Fin de la micción:** Debido a que todos los animales realizaban una sola micción se registró el tiempo de finalización de esta, en el momento que concluía la misma.

### **3.1. Determinación de la dosis de trabajo.**

Para la determinación de la dosis mínima eficaz en vacunos se procedió a aplicar dosis crecientes de dexmedetomidina a estos animales, comenzando con la aplicación de 0,20mcg/kg de masa corporal, por vía epidural y aumentando la dosis en 0,01mcg/kg de masa corporal hasta alcanzar la dosis eficaz, considerando como tal aquella con la que se lograba pérdida de la sensibilidad en la región del periné sin producir decúbito en el animal, que resultó ser de 1,3mcg/kg de masa corporal, dosis que luego se aplicó en 10 animales. En nuestro estudio consideramos de gran importancia el volumen del fármaco a inyectar, para poder valorar su utilidad práctica.

### **3.2. Otros materiales**

- Solución inyectable de clorhidrato de dexmedetomidina al 5% (Ver anexo 1).
- Guantes de exploración de látex.
- Hoja de control.
- Jeringas de 1 y 5 ml (Ver anexo 2)
- Marcadores.
- Soga.
- Fonéoscopio. (Ver anexo 3).
- Termómetro Veterinär-thermometer (D86) MAX. 0,1GRADO CELCIUS (15,0 1,06) 97 Bremer Pharma.(Ver Anexo 4)
- Cinta métrica

- Cámara digital
- Reloj
- Lugol 5%
- Tijeras
- Torundas



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

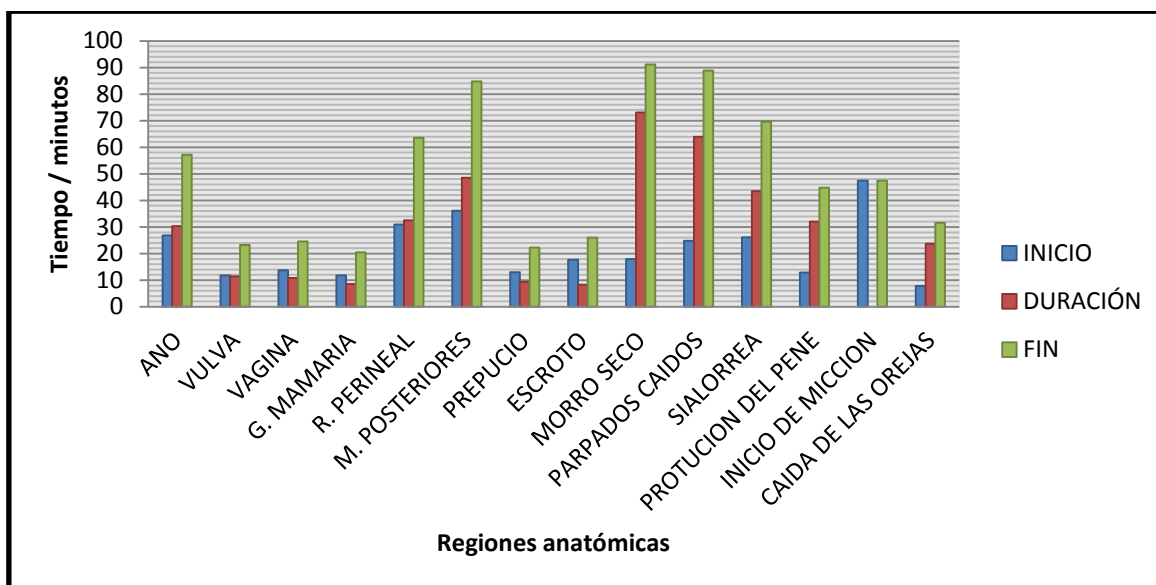
Los agonistas alfa-2 han sido utilizados en medicina veterinaria desde hace ya varias décadas con el objeto de proporcionar, de forma dependiente de la dosis, sedación, analgesia y relajación muscular. Estos fármacos provocan depresión del SNC al estimular los alfa-2 adrenoreceptores presinápticos a nivel SNC y periférico disminuyendo la liberación de noradrenalina, y en consecuencia, se produce una disminución del flujo simpático. Su activación da lugar a diversos efectos, siendo la acción sedante, analgésica y relajante muscular las de mayor relevancia clínica. (García, 2001).

Uno de los fármacos pertenecientes al grupo de los adrenérgicos alfa-2 agonistas es la dexmedetomidina, el cual es utilizado en perros y gatos, tanto en sedación como en premedicación (Granholm y col., 2007), siendo este tan efectivo y seguro como la medetomidina en perros, gatos y caballos (Gómez y col., 2006). La dexmedetomidina es el adrenérgico alfa-2 agonista de más reciente aprobación para su uso clínico en perros y gatos (Granholm y col., 2007). Estas características hacen de la dexmedetomidina el alfa-2 agonista comercial más potente hoy en día (Uilenreef y col., 2008).

Por esta razón se empleó el clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos previo establecimiento de la dosis eficaz en este animal, que resultó ser de 1,3mcg/kg de masa corporal. En nuestro caso, podemos afirmar que la inyección sacro coccígea de clorhidrato de dexmedetomidina a razón de 1,3mcg/kg de masa corporal determina en los vacunos un efecto sedante con cierta relajación muscular y analgesia de la región perineal. Estos resultados concuerdan en lo fundamental con los reportados por (García, 2001), quien plantea que los alfa-2 adrenérgicos al cual pertenece la dexmedetomidina produce cierta relajación muscular.

Dosis inferiores a 1,3mcg/kg de masa corporal en vacunos no produjeron el efecto analgésico deseado, mientras que dosis por encima de 1,3mcg/kg produjeron decúbito del animal.

Luego de la administración epidural de dexmedetomidina en vacunos, se observó un efecto sedativo del fármaco, notándose indiferencia con respecto al medio que lo rodeaba, además se hizo evidente la caída de los párpados y de las orejas comenzando a los 24,86( $\pm$ 8,36) y 7,86 ( $\pm$ 10,14) minutos como promedio y con una duración media de 64( $\pm$ 62,35) y 23,71 ( $\pm$ 31,37) minutos respectivamente. (Ver gráfico 1).



**Gráfico 1. Evaluación de los efectos clínicos (Inicio, duración y fin) a partir de la aplicación de clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos.**

Efectos como la sialorrea y el morro seco también fueron observados en todos los animales a los cuales se les administró el fármaco iniciando a los 26,14( $\pm$ 3,93) y 18( $\pm$ 5,32) minutos como promedio y una duración media de 43,43( $\pm$ 37,45) y 73,14 ( $\pm$ 66,20) minutos respectivamente. (Ver gráfico 1).

Esto coincide con Sinclair, 2003 quien describe que se puede apreciar un gran flujo de saliva, que no se debe a una mayor producción, sino a una imposibilidad del animal para tragarla

Otros de los efectos observados fueron la micción y la relajación de los miembros posteriores evidentes en todos los animales iniciando a los

47,43( $\pm 0,7$ ) y 36,14( $\pm 5,69$ ) minutos como promedio y una duración media de 0,47 y 48,57 minutos respectivamente. (Ver gráfico 1).

El efecto diurético ya fue descrito por Yazbek-Karam y col. (2006), estos investigadores afirman que la respuesta a la actividad de los receptores alfa-2 adrenérgicos incluye la inhibición de la liberación de renina, incremento en la filtración glomerular y aumento en la excreción de sodio y agua. Elemento este que explica la micción observada por nosotros. El efecto sobre los miembros posteriores y protrusión del pene quizás se deba al efecto relajante de la dexmedetomidina ya descrito por Gómez y col. (2006).

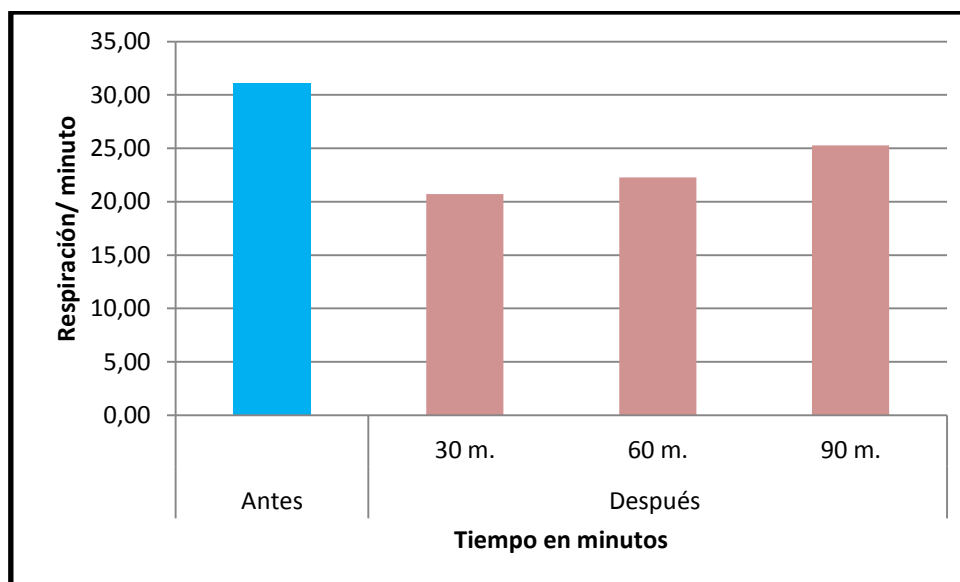
El ano y la región perineal también resultaron afectados iniciándose pérdida de sensibilidad a los 26,86( $\pm 5,37$ ) y 31( $\pm 4,93$ ) minutos como promedio y con una duración media de 30,29 y 32,57 minutos respectivamente (Ver gráfico 1).

En el caso de las hembras la vulva, vagina y glándula mamaria también resultaron afectadas, iniciándose los efectos sobre estas regiones anatómicas a los 11,86( $\pm 20,71$ ), 13,71( $\pm 23,45$ ) y 11,86( $\pm 20,35$ ) minutos como promedio y con una duración media de 11,43, 10,86 y 8,57 minutos respectivamente. (Ver gráfico 1).

En los machos se evidenciaron los efectos sobre el prepucio, escroto y protrusión del pene iniciándose los efectos a los 12,86( $\pm 9,39$ ), 17,71( $\pm 13,46$ ) y 12,86( $\pm 11,38$ ) minutos como promedio y con una duración de 9,43, 8,29 y 32 minutos respectivamente. (Ver gráfico 1).

Estos resultados coinciden con los reportes hechos por (Guan-Yu Lin y col, 2008), estos investigadores lograron analgesia con cierto efecto sedativo en perros y gatos pero de corta duración, no sobrepasando estos de una hora. Aunque es necesario destacar que en nuestro estudio el efecto sobre los párpados y el morro seco sobrepasaron del tiempo descrito por estos investigadores.

Al evaluar la frecuencia respiratoria media tras la aplicación por vía epidural de dexmedetomidina en vacunos se evidenció una marcada disminución de la misma, siendo esta diferente al compararla con los valores de frecuencia respiratoria basales registrados antes de la administración (Ver gráfico 2).



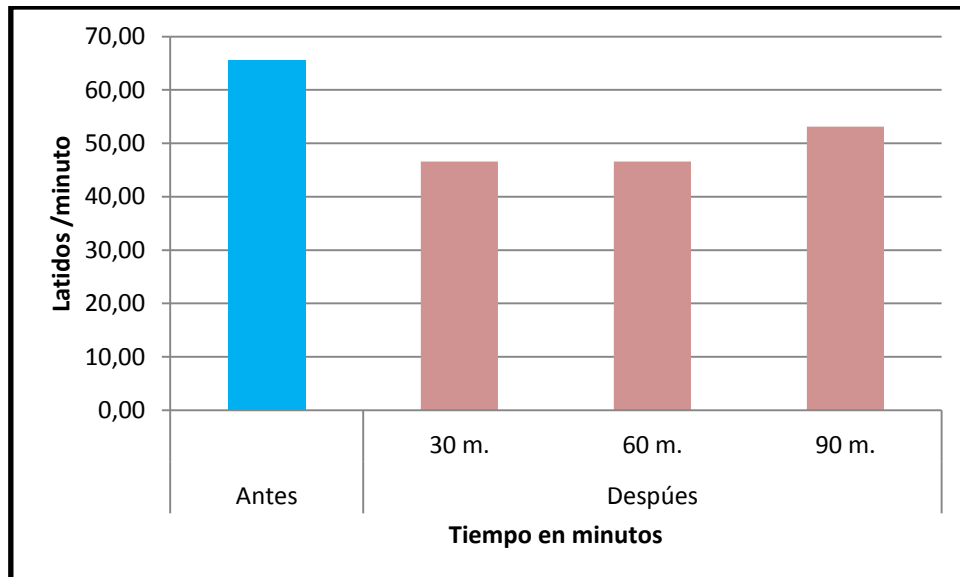
**Gráfico 2. Valores de frecuencia respiratoria antes y después de la administración de clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos.**

Este resultado coincide con (Yamashita y col, 2000; Kästner y col, 2001; González y col, 2006) quienes plantean que los agonistas alfa-2 adrenérgicos deprimen los centros respiratorios del SNC reduciendo la frecuencia respiratoria. Además en un estudio realizado por Gómez y col, 2006, demostraron que la dexmedetomidina induce depresión respiratoria.

Así mismo (Granholtm y col, 2006) y (Genzow y col, 1994), observaron en perros y gatos una marcada reducción de la frecuencia respiratoria respecto a los valores basales tras la administración de dexmedetomidina y medetomidina, manteniendo dicha depresión respiratoria durante 180 minutos. Aunque es necesario destacar que los vacunos estudiados por nosotros no se hicieron mediciones a los 180 minutos post inyección ya que hubo una tendencia a la recuperación alrededor de los 90 minutos post inyección (Ver gráfico 2)

También Bettschart-Wolfensberger y col, (2005) en équidos, evidenciaron una reducción significativa de la frecuencia respiratoria tras la aplicación de dexmedetomidina a lo largo de todo el período de observación. Otros autores como (Abdalla y col, 2006), indican, que los receptores alfa-2 adrenérgicos presentan una baja actividad sobre el centro respiratorio, induciendo pocos efectos depresivos sobre la actividad respiratoria, elemento este con el cual no coincidimos.

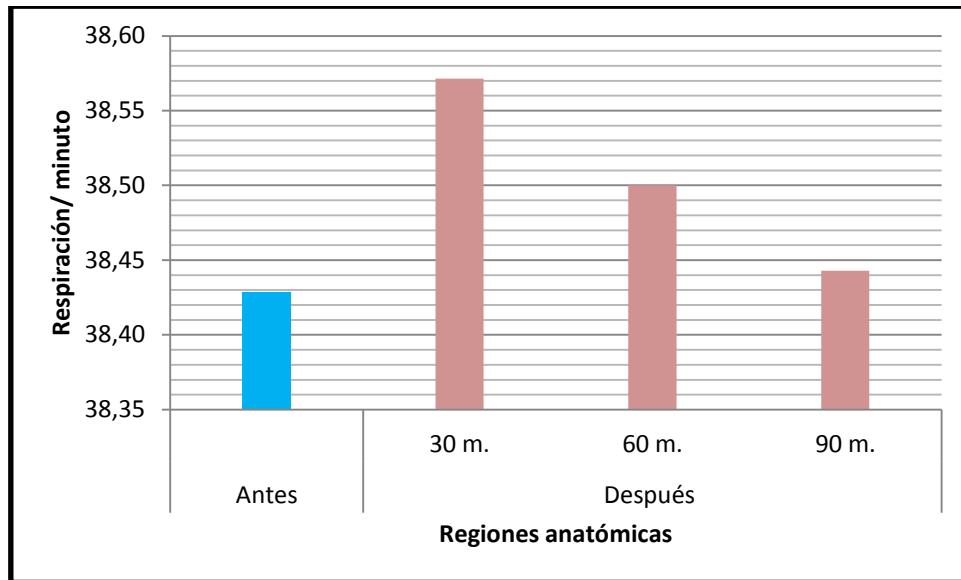
La frecuencia cardíaca media luego de la administración de dexmetomidina en vacunos mostró una disminución rápida y significativa, existiendo diferencias significativas al comparar los valores basales antes y después de la administración (Ver gráfico 3).



**Gráfico 3. Valores de frecuencia cardíaca antes y después de la administración de clorhidrato de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos.**

Estos resultados son similares a los obtenidos por Murrell y col. (2005), este autor reporta los efectos hemodinámicos de los alfa-2 agonistas se describen como una reacción bifásica con reducción de la frecuencia cardíaca e índice cardíaco

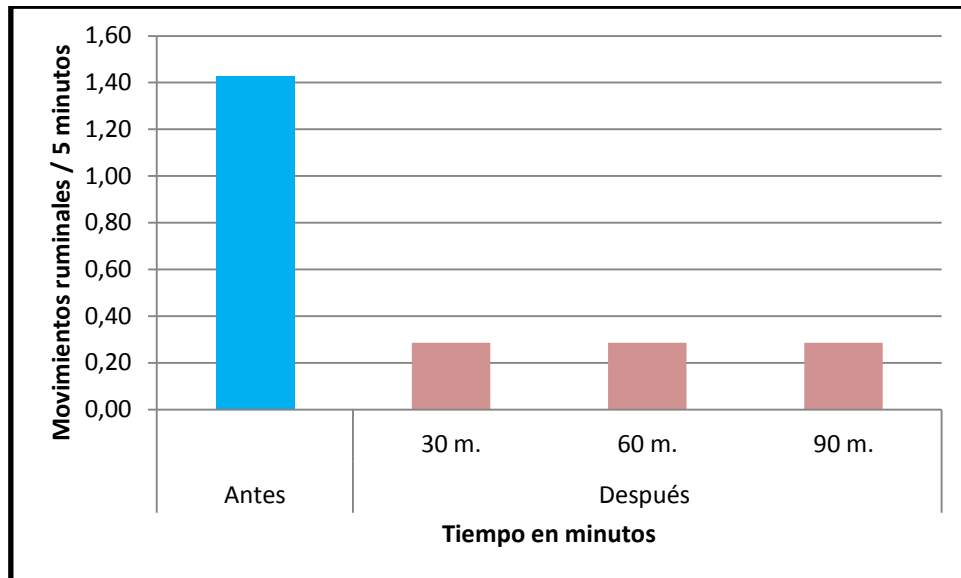
Los valores de temperatura media rectal registraron un ligero ascenso, luego de la administración de dexmedetomidina por vía epidural, existiendo diferencias al comparar los valores post sedación con el valor basal medio (Ver gráfico 4).



**Gráfico 4. Valores de temperatura rectal antes y después de la administración de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos.**

Estos resultados son distintos a los descritos por (Tendillo, 1992 y Sinclair, 2003) y con los resultados de (Genzow y col, 1994), estos investigadores plantean que la temperatura corporal puede disminuir con el empleo de los agonistas alfa-2 aunque la administración epidural de xilacina en ganado vacuno y caprino produce un aumento de la temperatura rectal (Amarpal y col. 2002).

Los movimientos ruminales de los vacunos estudiados mostraron una disminución durante la sedación con dexmedetomidina (Ver gráfico 5), efecto este descrito por (Asai y col. 1997 y Yazbek-Karam y col, 2006) quienes plantean que la dexmedetomidina produce una inhibición vagal que conduce a una disminución de la motilidad, tanto gástrica como del intestino delgado.



**Gráfico 5. Valores de movimientos ruminales antes y después de la administración de dexmedetomidina por vía epidural en vacunos.**



## 5. CONCLUSIONES

El clorhidrato de dexmedetomidina administrado por vía epidural, a la dosis de 1,3mcg/kg de masa corporal, resulta en el vacuno, un sedante eficaz que facilita su manejo disminuyendo el riesgo físicos tanto para el animal como para los operarios y permite realizar intervenciones quirúrgicas en el ano, región del periné, vulva, vagina, glándula mamaria, escroto, pene y prepucio. Además no produce variaciones importantes en indicadores como la frecuencia cardiaca y respiratoria, temperatura rectal y movimientos ruminales.

## 6. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel  $\alpha$ 2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future*. 18 (1), 49-56. 1993.
- Abdalla, M. I; Mansouri, F. A; Bener, A. Dexmedetomidine during local anesthesia. *Journal of Anesthesia*. 20, 54-56. 2006.
- Agencia europea (EMEAS) y española (AEMPS), 2011
- Alibhai H.I.K., Clarke K.W., Lee Y.H., Thompson J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Record*. 38: 11-13. 1996.
- Álvarez, I. Anestesia y Analgesia en el perro y el gato. Dpto. Medicina y Cirugía Animal (HCV-S13) Facultad de Veterinaria Universidad Complutense. 2009
- Amarpal, Kinjavdekar P.; Aithal H. P.; Pawde A. M., Pratap K. Analgesic, Sedative And Hemodynamic Effects Of Spinally Administered Romifidine In Female Goats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 49 (1):3-8. 2002.
- Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycaemia in anesthetized rats: involvements of peripheral (alpha) 2-adrenoceptors. *Euro J Pharmacol*; 154: 191-196. 1988.
- Asai T, Vickers MD, Power I. Clonidine inhibits gastric motility in the rat. *Eur J Anaesthesiol*; 14: 316-319. 1997.
- Belda, E. Agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. 2005
- Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci*. 21: 595-606. 1977.
- Bettschart-Wolfensberger, R; Freeman, S. L; Bowen, I. M; Aliabadi, F. S; Weller, R; Huhtinen, M; Clarke, K. W. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. *Equine Veterinary Journal*. 37 (1), 60-64. 2005.
- Bhana, N; Goa, K. L; McClellan, K. J. Dexmedetomidine. *Drugs*. 59, 263-268. 2000.

- Caballero, E. Ahumada, F. SNC. Farmacos tranquilizantes. En: Botana LM, Fabiana M, Martín-Jiménez T (eds). Farmacología y terapéutica veterinaria, 1a edición. Madrid: Ed Interamericana. Mcgraw-hill. Pp. 158-168. 2002
- Cabras, P.; Cediell, R. Analgesia Epidural. Servicio de Anestesiología HCV-UCM. 2005. Disponible en: <http://www.ucm.es/info/secivema/docs%20anestesia%20pdf/guias-anestesia-pdf/44-proced-epiduralpeqanim.pdf> consultado: 26-11-2011.
- Cabrejo, C. Dexmedetomidina. Unidad de Anestesiología, Departamento de Educación Continuada, Clínica Veterinaria Dover REDVET. Revista electrónica de Veterinaria 1695-7504. Volumen 12 Número 6. 2011.
- Calahan M, Weiskopf R, Eger El II. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.* 73: 157-174. 1991.
- Campos, J. M. & Zaballos, J. M. Hipotermia intraoperatoria no terapéutica: causas, complicaciones, prevención y tratamiento (1 parte). *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 50, 135-144. 2003.
- Carabine UA, Wright PM, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth*; 67: 79-83. 1991
- Celly C.S., McDonnell W.N., Black W.D., Young S.S. a. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral  $\alpha$ - 2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 20: 472-478. 1997
- Clough, D. P. & Hutton, R. Hypotensive and sedative effects of an adrenoceptors agonist: relationship to  $\alpha$ 1 and  $\alpha$ 2- adrenoceptors potency. *Br. J. Pharmacol.* 73, 595-604. 1981.
- Codina J, Yatani A, Grenet D, Brown AM, Bimnaumer L. The alpha subunit of the GTP binding protein Gk opens atrial potassium channels. *Science*; 236: 442-445. 1987.

- Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, and alpha 2 agonist, is mediated in the locus ceruleus in rats. *Anesthesiology*; 76: 948-952. 1992.
- Cruz, J. Ketamina: una revisión de su mecanismo de acción y sus indicaciones en el caballo. 2005. Disponible en: [www.portalveterinaria.com/modules.php?name=articles&file=nouser](http://www.portalveterinaria.com/modules.php?name=articles&file=nouser). Consultado 05-11-2011.
- Cullen L.K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*. 152: 519-535. 1996
- Definición de la dexmedetomidina. Disponible en: [www.medciclopedia.es/diccio/d/de2.htm](http://www.medciclopedia.es/diccio/d/de2.htm) consultado: 03-10-2011.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J anaesth* 85:109-117. 2000.
- Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*; 80: 1349-1359. 1994.
- England GCW; Hammond R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *J Small Anim Pract*; 38 (4): 141-6. 1997
- FAO. Anuario de Producción Animal. Roma. 2001
- Franken, N. D; Van Oostrom, H; Stienen, P. J; Doomenbal, A; Hellebrekers, L. J. Evaluation of analgesic and sedative effects of continuous infusion of dexmedetomidina by measuring somatosensory and auditory-evoked potentials in the rat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 35, 424-431. 2008.
- García Fernández JR. Alfa2 Agonistas. En: García Fernández JR, Gómez Segura IA, González Cantalapiedra A, Ynaraja Ramírez E. *Manual Práctico de Anestesia del Perro y el Gato*. 1a edición. Pfizer. Salud Animal. PP. 29-39. 2001.

- Gasque Gómez R, Enciclopedia Bovina. Primera Edición. Características generales del bovino. Universidad autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y zootecnia. México 04510, DF. 231-232. 2008.
- Genzow M, Justus C, Quirk JF. Clinical effects of romifidine in dogs. 1994.
- Gómez, C. Suárez, M. Molleda Carbonell, J. Efecto de la sedación con dexmedetomidina sobre la presión intraocular y el espesor central de la córnea en perros. Revista Electronica de Veterinaria. 10 (5), Mayo. 2009.
- Gomez-Villamandos, R. J; Palacios, C; Benítez, A; Granados, M. M; Domínguez, J. M; López, J; Ruiz, J; Aguilera, E; Santisteban, J. M. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. J. Vet. Pharmacol. Therap. 29, 157-163. 2006.
- Gonzalez, A. Cruz, JL. Farmacos agonistas Alfa2 Adrenergicos en Pequeños animales. 64: 17-25. 2006
- Granholm, M; McKusick, B. C; Westerholm, F; Aspergreén, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidina or medetomidina in cats and their reversal with atipamezole. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 33, 214-223. 2006.
- Granholm, M; McKusick, B. C; Westerholm, F. C; Aspergrén, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. Veterinary Record. 160, 891-897. 2007.
- Grant, J. A.; Scrutton, M. C. Interaction of selective alphaadrenoceptor agonists and antagonists with human and rabbit blood platelets. British Journal of Pharmacology. 71, 121-34. 1980.
- Guan-Yu Lin; Rohhen, J. H; Murrel, J. C; Aspegren, J; McKusick, B. C; Hellebrekers, L. J. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 35, 141-153. 2008.

- Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G. The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature*; 325: 445-447. 1987
- Hokfelt B, Hedeland H, Hansson BG. The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Arch Int Pharmacodynamics*; 213: 307-321. 1975.
- Hollingworth, E. The sedative effects of romifidina in the dog. London, 1992.
- Isom LL, Cragoe EJ Jr, Limbird LE. Alpha 2-adrenergic receptors accelerate Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> exchange in neuroblastoma x glioma cells. *J Biol Chem*; 262: 6720-6787. 1987.
- Kang, B. Y. Lee, S. W. Kim, T. S. Stimulation of interleukin-12 production in mouse macrophages via activation of p38 mitogenactivated protein kinase by  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists. *Eur. J.Pharmacol.* 467, 223-231. 2003.
- Karhuvaara S, Kallio AM, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapidreversal of alpha 2 - adrenoceptors agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*; 31: 160-165. 1991.
- Kästner, S. B. R; Von Rechenberg, B; Keller, K; Bettshart-Wolfensberger, R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic in domestic sheep. *Journal Veterinary Medicine.* 48, 231-241. 2001.
- Kästner, S. B; Pakarinen, S. M; Ramela, M. P; Kutter, A. P; Boller, J; Huhtinen, M. K. Comparative pharmacokinetics of medetomidina enantiomers in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics.* 29, 63-66. 2006.
- Khan, Z. P; Ferguson, C. N; Jones, R. M.  $\alpha$ 2- and imidazolinereceptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 54(2), 146-165. 1999.

- Kuusela, E. Dexmedetomidine and levomedetomidine, The isomers of medetomidine, in dogs. Department of Clinical Veterinary Science. Faculty of Veterinary Medicine. University of Helsinki. Finland. 2004.
- Levanen J, Makela ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology*; 82: 1117-1125. 1995.
- Mato, M., Pérez, A, Otero, J, Torres, LM. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*; 49: 407-420. 2002.
- Maze, M; Scarfini, C; Cavallere, R. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit. Care. Clinic.* 17, 881-897. 2001.
- Murrel, J. C & Hellebrekers, L. J. Medetomidine and dexmedetomidina: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 32, 117-127. 2005.
- Ossipov MH, Suarez LJ, Spalding TC. Antinociceptive Interaction between alpha2 adrenergic and opiate agonist at the spinal level in rats. *Anesth analg* 68: 194-200. 1989.
- Paddleford R.R. Preanesthetic Agents. En: *Manual of small Animal Anesthesia*, Pp 12-31. Ed. Paddleford RR. Saunders WB. Filadelfia. 1999.
- Pascoe, P. J; Raekallio, M; Kuusela, E; McKusick, B; Granholm, M. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 33, 97-103. 2006.
- Pérez, J. *Compendio de Farmacología.* 1996.
- Razas de vacunos. Disponible en: <http://es.foodlexicon.org/r0000380.php> Consultado: 22-11-2011.
- Rodríguez Pereira EM. Romifidina Ketamina en la anestesia general del perro. Tesina de licenciatura, Universidad de Córdoba. 1997.

- Ruckebusch Y, Allal C. Depression of Reticulo-ruminal motor functions through the simulation of alpha2 adrenoreceptors. *J. Vet Pharmacol Ther.* 10:1-10. 1987.
- Salonen, J. S. Chemistry and pharmacokinetics of the  $\alpha_2$ - adrenoceptor agonists. In: *Animal Pain*, Eds: C, Short and A. van Poznak, Churchill Livingstone, New York. pp 191-200. 1992.
- Scheinin, M. & Schwinn, D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists? *Anesthesiology.* 76, 873– 875. 1992.
- Sinclair MD. A review of the Physiological effects of alpha2 agonist related to the clinical use of metomidine in small animal practice. *Can vet J* 44 (11): 885-897. 2003
- Smyth DD, Umemura S, Pettinger WA. Alpha 2-adrenoceptor antagonism of vasopressin-induced changes in sodium excretion. *Am J Physiol*; 248: 67-72. 1985.
- Tendillo, F. J. Estudio de la acción de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y su antagonista el atipamezol en la especie porcina. Tesis Doctoral. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. 1992.
- Thurmon JC, Tranquili WJ, Benson GT. *Lumb and Jone's Veterinary Anesthesia.* 3a edición. Baltimore: Ed Williams and Wilkins. 1996
- Tibirica, E. Feldman, J. Bousquet, P. Different mechanisms action of centrally-acting imidazoline drugs in hypotension and sedation. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 6 (Suppl. I), 46s. 1992.
- Uilenreef, J. J; Murrell, J. C; McKusick, B. C; Hellebrekers, L. J. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 35, 1-12. 2008.
- Valdez, A. Efectos clinicos y fisiológicos de la administración intramuscular de romifidina en Bucerros. Universidad de Granma. 2011.
- Valtolina, C. Robben, J. H. Uilenreef, J. Murrell, J. C. Aspegrén, J. McKusick, B. C. Hellebrekers, L. J. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative



pain management in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 36(4) pp 369-383. 2009.

- Voegtli, K. Studies on the sedative and analgesic alpha-2 adrenoceptors agonist (STH 2310, Boheringer Ingelheim) in horses [Tesis Doctoral]. Hannover, University of Hannover, 1988.
- Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, Ueda I, Hamaguchi H. Cardiovascular effects of medetomidina, detomidina and xilazyne in horses, *J vet med sci* 62 (10): 1025-1032. 2000.
- Yazbek-karam, V. G & Aouad, M. M. Perioperative uses of dexmedetomidina. *M. E. J. Anesth.* 18(6), 1043-1058. 2006.
- Zeballos, H. Origen del Bovino. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Veterinarias. Departamento de Producción Animal. 2010. Disponible en: [www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Zootecnia/Documentos/2010/Origen%20del%20Bovino.Razas%202009.pdf](http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Zootecnia/Documentos/2010/Origen%20del%20Bovino.Razas%202009.pdf). Consultado: 19:37. 05-11-2011.

## 7. ANEXOS



1.- Clorhidrato de dexmedetomidina



2.- jeringas de 1 ml-5ml



3.- fonendoscopio



4. Termómetro