

22
24



EL USO DE LA DETOMIDINA EN EL
TRATAMIENTO DEL SINDROME
COLICO DEL CABALLO

T E S I S

Presentada para la obtención
del título de

Médico Veterinario Zootecnista

ante la División de Estudios Profesionales
de la

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la

Universidad Nacional Autónoma de México
por

ERNESTO AUDIFFRED ORTEGA



ASESORES:

M.V.Z. CARLOS GUZMAN CLARK

M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS

MEXICO, D. F.

1991

FALLA ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

IV

CONTENIDO

Página

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
DESCRIPCION DEL FARMACO	3
ANATOMIA Y FISILOGIA DE LOS RECEPTORES ADRE- NERGICOS ALFA DOS	4
FARMACODINAMIA DE LA DETOMIDINA	13
FARMACOCINETICA DE LA DETOMIDINA	18
DETOMIDINA EFECTO EN EL SINDROME COLICO EN EL CABALLO	26
LITERATURA CITADA	31
CUADROS	37

RESUMEN

AUDIFFRED ORTEGA ERNESTO. El uso de la detomidina en el tratamiento del síndrome cólico en el caballo (Bajo la dirección de: Carlos Guzmán Clark y Luis Ocampo Camberos).

Se recopiló la información de 44 citas bibliográficas para analizar el efecto sedante y analgésico de la detomidina como tratamiento de apoyo en el síndrome cólico en el caballo, causa No. 1 de pérdidas por muerte en esta especie animal. En forma rutinaria siempre se habían prescrito fármacos cuya acción era periférica. Los medicamentos citados en los textos con efecto sobre el SNC solo servían de conocimiento cultural farmacológico puesto que su adquisición estaba limitada a profesionales que contaran con permisos especiales para el uso de drogas de manejo controlado por las autoridades sanitarias. Ahora el Médico Veterinario Zootecnista cuenta con la Detomidina cuyo valor por su efecto representa una arma eficaz al mitigar el dolor y ayudar a salvar vidas.

INTRODUCCION

La detomidina es un analgésico y sedante, que actúa sobre el sistema nervioso central, es diferente a los fármacos de acción periférica, como son: Ácidos aromáticos, derivados anilínicos, pirazolónicos, del ácido fenámico y del indene, por lo que su uso representa una opción cuando el profesional no puede conseguir otros analgésicos y sedantes como son la morfina y sus derivados lo cual ocurre con frecuencia en nuestro país. Además, de que estos fármacos producen una acción excitante al inicio y después sedante.

Existen productos como la acepromacina y la xilacina que tienen una vida media corta y únicamente se distribuyen en la superficie corporal. Sin embargo, al emplear la detomidina o cualquier otro tranquilizante en el síndrome colico del caballo hay que tomar en cuenta su acción ataraxica ya que puede enmascarar los signos sin resolver el problema, en tales circunstancias es aconsejable esforzarse y elaborar un diagnóstico definitivo de lo contrario los resultados pueden ser negativos (11, 14, 15).

DESCRIPCION DEL FARMACO

La detomidina es un fármaco no narcótico derivado de los imidazoles con efecto lipolítico, actúa sobre los receptores alfa 2 adrenérgicos y tiene un bajo peso molecular (1, 16, 27, 42).

El clorhidrato de detomidina (4(5)-(2, 3- dimetilbenzil) hidrato imidazole) es una sustancia pura cristalina, que se obtuvo por síntesis por los laboratorios Farnos Group Ltd (Oulu, Finland) y la inyección de domosedan veterinario de 10 mg/ml por Farnos Group/Ltd, Laa Kefarnos (Turku Finland) (27).

La detomidina marcada radioactivamente fue sintetizada por Amersham International (RU) usando una reacción catalítica con dos hidrógenos de un átomo de carbono unido a los dos anillos de la molécula que se puede combinar con tritium. El producto fue purificado por medio de una capa delgada cromatográfica (TLC) sobre una placa de gel de Silice (Si 60). Esto se diluyó para dar una actividad específica necesaria en solución acuosa para marcar a la detomidina (27).

Se considera que la detomidina es un potente agonista tanto pre como postsináptico de los receptores adrenérgicos, lo que se ha comprobado por medio de experimentos en membranas de cerebro de ratón en donde la detomidina muestra gran afinidad por los receptores alfa (27).

Estructura química de la detomidina cuadro I (31).

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LOS RECEPTORES
SOMATOSENSITIVOS

Existen receptores de tacto y presión que se encuentran en la piel humana y que sirven para detectar la intensidad de la estimulación de las fibras de los nervios que conducen la información al cerebro. Los receptores de tacto y presión se encuentran en la piel humana y se activan como resultado de la estimulación mecánica de la piel, como la vibración y la xilacina (6).

Los receptores del sistema nervioso que detectan el tacto y la presión se encuentran en la piel humana y se activan como resultado de la estimulación mecánica de la piel, como la vibración y la xilacina (6). Los receptores de tacto y presión se encuentran en la piel humana y se activan como resultado de la estimulación mecánica de la piel, como la vibración y la xilacina (6). Los receptores de tacto y presión se encuentran en la piel humana y se activan como resultado de la estimulación mecánica de la piel, como la vibración y la xilacina (6).

Los receptores de tacto y presión se encuentran en la piel humana y se activan como resultado de la estimulación mecánica de la piel, como la vibración y la xilacina (6). Los receptores de tacto y presión se encuentran en la piel humana y se activan como resultado de la estimulación mecánica de la piel, como la vibración y la xilacina (6).

adrenérgicos postsinápticos están mediados por respuestas en un órgano efector terminado en alfa 1 y que el autorreceptor presináptico termina en alfa 2. Barthelee y Pettinger (12) proponen una clasificación similar. Existe suficiente evidencia que indica que todos los receptores alfa 1 adrenérgicos están localizados postsinápticamente (Van Zwieten y Timmermans 1984) (12).

Particularmente en la vasculatura, la vasoconstricción está mediada por receptores alfa dos adrenérgicos postsinápticos y se ha demostrado la coexistencia con receptores alfa uno adrenérgicos postsinápticos clásicos (12).

Se ha desarrollado una clasificación farmacológica con el empleo de alta selectividad de los receptores alfa adrenérgicos agonistas y antagonistas como herramienta farmacológica. Los términos receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos indican así, solamente la preferencia del receptor por el antagonista y/o agonista, lo cual no refiere principalmente la localización con respecto a las terminaciones nerviosas o de las sinapsis. Ahora se acepta generalmente la subclasificación farmacológica de los receptores adrenérgicos en subtipos alfa 1 y alfa 2 pues crean una clasificación más real que la basada en la localización anatómica (12).

La selectividad de los distintos receptores alfa adrenérgicos agonistas y antagonistas son esquematizados en el cuadro II y III.

Los agonistas como la Metozolina, midodrina, fenilefri-

de son altamente selectivos para los receptores alfa 1 adrenergicos; mientras que la clonidina es altamente selectiva para los receptores alfa 2 adrenergicos. Por otro lado, los neurotransmisores noradrenalina y epinefrina, como la noradrenalina, son relativamente no selectivos, mientras que la adrenalina muestra una alta selectividad por los receptores alfa 2 adrenergicos.

La dopamina es un agonista debil de los receptores alfa 2 adrenergicos, estimulando preferentemente los receptores alfa 2 que los subtipos alfa 1 en modelos experimentales de receptores (Langer y Hick 1984) (12).

Otro posible subtipo de receptor alfa adrenergico ha sido propuesto en el cual las terminaciones que liberan noradrenalina despues de la estimulación del sistema nervioso simpatico inicia una despolarización (potencial suscitado en la unión neuromuscular), esta es inhibida a menudo por receptores antagonistas alfa adrenergicos. Sin embargo no ha sido suficientemente descrito, ya que hay muy poca evidencia de subtipos de antagonistas / agonistas (Kobayashi, 1985) (13).

Los receptores alfa 1 adrenergicos se han identificado en hígado, músculo liso, corazón, estómago, páncreas, riñón y glándula submandibular. Los receptores alfa 2 adrenergicos tambien han sido encontrados en el sistema nervioso y también en plaquetas. En los últimos 10 y 15 años se han descubierto nuevas drogas por el mecanismo de acción de alfa 1 / alfa 2 respectivamente (14).

Fisiología

El efecto simpático "vuela o pelea" es una respuesta evocada por impulsos hormonales y neuronales. La adrenalina, noradrenalina y algunas otras catecolaminas son liberadas por la médula adrenal ante estos estímulos.

El sistema nervioso simpático tiene una distribución anatómica específica en órganos periféricos. Las sinapsis de las neuronas simpáticas liberan noradrenalina como transmisor para los receptores alfa 2 sobre un órgano efector.

Una porción de este transmisor se difunde a través del flujo sanguíneo. Los receptores postsinápticos han sido clasificados en receptores alfa y beta adrenérgicos para usar receptores anatómicos específicos. Estos receptores han sido perfectamente diferenciados de los agonistas (20).

Las neuronas noradrenérgicas en cerebro poseen una distribución estructural específica y tienen necesariamente que ser consideradas como cables transmisores de señales, liberando noradrenalina como transmisor (20).

Después de su unión a los receptores, el compuesto químico exógeno puede tener diferentes actividades:

- 1.- Un agonista completo induce la activación máxima del receptor mediando las respuestas, mientras que un antagonista es capaz de inhibirlas.
- 2.- Un agonista parcial tiene actividad intrínseca para inducir una respuesta parcial como un estado de actividad baja, pero la actividad alta de la transmisión endógena inhi-

be la respuesta.

La información a cerca de los mecanismos bioquímicos de estos receptores progresan rapidamente y se puede postular que los receptores beta adrenérgicos operan desde la activación de la adenil ciclasa incrementando así la cantidad de AMPc en la célula. El receptor alfa 1 adrenérgico incrementa la movilización del ión Calcio intracelularmente. El mecanismo del receptor alfa 2 adrenérgico puede ser diferente en otras células; esta regulación voltage sensibles de los diferentes canales de calcio operan en músculo liso y en neuronas, pero en algunas células se regulan por una disminución del AMPc (20).

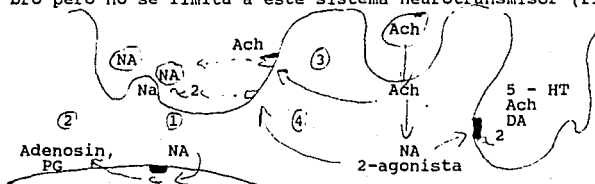
La noradrenalina es capaz de inhibir esta liberación de los receptores presinapticos alfa dos adrenérgicos; este efecto análogamente modula una importante liberación del transmisor por impulsos eléctricos a lo largo de la membrana neuronal del nervio terminal (20).

Sin embargo la modulación presinaptica no es, limitada a la autoinhibición por la transmisión de las propias neuronas. En principio se han demostrado tres canales adicionales de modulación:

- 1.- Los mediadores formados localmente en el tejido postunión, ejemplo PGF₂, histonas y purinas.
- 2.- otros neurotransmisores de neuronas adyacentes, ejemplo inhibidoras del Ach y liberadores de noradrenalina.
- 3.-Substancias que llegan de otros órganos a la circu-

lación, ejemplos.- hormonas, catecolaminas circulantes o drogas.

Así al menos, los receptores alfa 2 adrenérgicos tienen influencia inhibitoria sobre la liberación de noradrenalina, 5-HT, Ach, dopamina. La modulación inhibitoria de los alfa 2 agonistas específicos, ejemplo, la detomidina y medetomidina es más profunda sobre la liberación de noradrenalina en cerebro pero no se limita a este sistema neurotransmisor (fig.1).



Mecanismos en la modulación pre-sináptica en la liberación del transmisor: 1) por los mediadores locales postsinápticos, 2) por transmisores de neuronas, 3) por hormonas o drogas.

Los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos poseen diferentes mecanismos de transducción (Exton 1985, Homy y Graham 1985) (13). Los agonistas alfa 1 tienen algunos neurotransmisores y hormonas, que emplean sus acciones para alterar las concentraciones de calcio o adenosin cíclico 3'5' monofosfato (AMPC) en el citosol de sus células blanco. Sin embargo los mecanismos de transducción después de la activación de los receptores alfa adrenérgicos son muy difíciles de comprender, al respecto estudios recientes, han proporcionado evidencias significativas, que los receptores alfa 1 adrenérgicos

gicos pueden ser distinguidos de los alfa 2 por sus diferentes efectos sobre calcio y el AMPc. En contraste los receptores beta adrenérgicos y los alfa adrenérgicos, con quien comparten en la membrana la enzima adenilciclase y el nucleotido guanina; proteína reguladora (Jacobs 1985) (13); la activación de los receptores alfa 1 adrenérgicos no alteran los niveles intracelulares del AMPc (12).

Hay nuevos acuerdos generales de que las respuestas de los alfa 1 adrenérgicos involucran un ritmo citosólico libre y que el calcio mayormente empleado tiene efectos intracelularmente por la unión al calmodium, una proteína reguladora calcio - dependiente. El complejo calcio - calmodium, interactúan con una variedad de enzimas y otras proteínas intracelulares alternando su actividad y dirección de las variadas respuestas fisiológicas observadas (12).

La elevación del calcio citosólico inducido por la estimulación alfa 1 adrenérgica de la vasculatura y músculo liso es debido a una liberación inicial de calcio desde compartimientos internos de la membrana plasmática adyacente al receptor alfa adrenérgico liberador de más calcio del retículo sarcoplásmico. La liberación de calcio es responsable de las fases iniciales de la contracción, el cual es substituido por un componente tónico retardador dependiendo del calcio extracelular e involucrando el incremento en la permeabilidad de calcio de la membrana plasmática. El incremento en la permeabilidad de calcio es el resultado de la apertura de los cana-

les (receptor - operador) de calcio.

El evento primario en la activación de los receptores alfa 1 adrenérgicos antes del cambio en calcio intracelular, es una caída del fosfatidil-4, 5 bifosfato en la membrana plasmática para producir dos mensajes intracelulares: myoinositol - 1, 4, 5 trifosfato (IP3) y 1, 2 - diacilglicerol (DAG).

El IP3 causa la liberación de calcio del retículo endoplásmico, produciendo un incremento rápido en calcio citosólico. DAG, también produce efectos por activación de calcio-fosfolipido - dependiente. Frecuentemente hay un sinergismo entre IP3 y DAG (12).

Las respuestas de las catecolaminas son mediadas via receptores alfa y beta adrenérgicos y las clases alfa 1 y alfa 2 de receptores existentes. La función de los receptores alfa 2 en respuestas fisiológicas han sido determinadas solo receptivamente. Estos receptores estan distribuidos en el cuerpo, y se les puede situar antes o despues de las sinapsis y tienen una acción en la modulación de la presión sanguínea, grado de alerta, absorción de electrolitos en el tracto gastrointestinal, diámetro pupilar y concentración de glucosa sanguínea. Los alfa 2 agonistas, como la xilacina, detomidina y clonidina, inducen sedación, disminución en la actividad locomotora y supresión de respuestas condicionadas. Los receptores alfa 2 en el sistema nervioso central se encuentran sobre el cuerpo celular noradrenérgico en el lucus coeruleus, donde tienen un efecto inhibitorio sobre la libera-

ción de células noradrenérgicas. Apparently los receptores alfa 2 regulan en el S.N.C. la presión sanguínea por activación de interneuronas en el nucleo transmisor vaso motor disminuyendo la corriente eferente (8).

Los receptores alfa 2 presinápticos modulan la liberación de norepinefrina, los receptores alfa 2 postsinápticos en la capa íntima de los vasos sanguíneos periféricos son afectados por drogas que actúan en los receptores adrenérgicos (8).

La liberación de insulina por células beta pancreáticas está modulada por los receptores alfa 2 adrenérgicos. La estimulación de estos receptores disminuyen la liberación de insulina en respuesta a la glucosa expuesta. La xilacina y por lo tanto la detomidina inducen un incremento en la concentración de glucosa en plasma. Se debe evitar el uso de agonistas alfa 2 en animales diabéticos (8).

La detomidina y en general los alfa 2 agonistas reducen la concentración de MHPG, un monoamino que se encuentra en el fluido de la cisterna cerebroespinal, produciendo un decremento en la liberación, metabolismo y acción de la noradrenalina en el sistema nervioso central (31).

Farmacodinamia

La estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos en cerebro induce una variedad de patrones característicos de respuestas farmacodinámicas como son: sedación, analgesia, hipotermia, bradicardia e hipnosis.

La sedación inducida por la detomidina ha sido cuantificada en modelos de animales clásicos, en ratón y pollo, donde la actividad locomotora espontánea de ratón, después de la administración del fármaco es moderada. Esta sedación se puede antagonizar por alfa 2 bloqueadores prozacin y coynathine (29, 41).

La mayoría de las evidencias sugieren que la analgesia es mediada primariamente por los receptores alfa 2 adrenérgicos y secundariamente por los receptores alfa 1 (16).

El efecto sedativo de la detomidina es probablemente resultado de la estimulación de estos receptores que están localizados probablemente sinápticamente. Sin embargo, la analgesia puede comprender los sitios tanto espinal como supraespinal, así como los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos (16).

El curso y magnitud de la sedación fue más grande y la respuesta de analgesia por parte de la detomidina fue menor, es decir, la detomidina es más potente en la producción de sedación que de analgesia (16).

La potencia analgésica de la detomidina difiere entre el tren delantero y el tren posterior y el área perianal (16).

La detomidina tiene un efecto potente dosis-dependiente antinociceptivo, la medetomidina tiene un efecto similar y la xilacina es mucho menos potente. Los estudios con clonidina sugieren que la analgesia se puede atribuir a la inhibición de la activación del dolor modulado por neuronas noradrenérgicas en el sistema nervioso central (24, 36, 41). Sin embargo, hay alguna evidencia que sugiere que la activación de los receptores alfa 1 adrenérgicos incrementa la activación de noradrenalina que también induce antinocicepción, probablemente a nivel espinal.

Los ciclos neuronales involucrados son los dopaminérgicos, histaminérgicos, opiáceos y serotoninérgicos en la acción antinociceptiva de la detomidina; al parecer son improbables por falta de algún efecto por los agonistas respectivos como son sulfiride, cimetidina, difenilhidramina, naloxona y metirsigide. Se conoce que la clonidina induce un decremento en la temperatura corporal de ratas a través de mecanismos de receptores alfa 2 adrenérgicos centrales (36, 41).

La detomidina al parecer tiene 2 efectos distintos sobre la temperatura rectal en ratas, a menos dosis causa hipotermia lo cual puede ser bloqueado por la administración de alfa 2 bloqueadores adrenérgicos como yohimbina; a altas dosis la temperatura corporal regresa a los normal o cerca de lo normal (42).

El pretratamiento con agentes bloqueadores alfa 1 como prozasin sugiere que en la hipotermia los receptores alfa 1

adrenérgicos están involucrados en la mediación de la respuesta. La xilacina induce una reacción hipotensiva la cual es más grande que la inducida por la detomidina. Esta hipotensión periférica no puede ser revertida por la administración periférica de yohibina lo que puede tratarse de algún efecto directo depresor del S.N.C. que juega un papel importante (11).

Estudios diferentes muestran que los agonistas alfa 2 incluyendo la detomidina induce midriasis en rata por medio de los receptores alfa 2 adrenérgicos centrales.

Los alfa 2 agonistas producen este efecto por medio de los inhibidores de los receptores alfa 2 adrenérgicos sobre las neuronas de los nucleos Edinger-Westphal, al cual tiene una inervación parasimpática sobre el iris. La estimulación de estos receptores pueden disminuir el ritmo de disparo de las neuronas parasimpáticas, lo que puede disminuir el tono constríctor pupilar y aumentar la dilatación pupilar. El efecto midriático de la detomidina es por una depleción de monoamino con reserpina y alfa-metil-tiramina al cual sugiere que este efecto es mediado por receptores alfa 2 adrenérgicos. Hay evidencia que los alfa 2 agonistas también disminuyen la liberación de otros neurotransmisores como la dopa y la serotonina.

Los alfa 2 agonistas como la clonidina también tienen una acción hipotensiva y bradicárdica, se cree, también en parte por la acción sobre el sistema cardiovascular (12).

Al inducir la bradicardia y en segundo grado un bloqueo atrioventricular (AV) (onda P sin seguir el complejo QRS) con dosis adecuadas de atropina se inhiben algunos tipos de reflejos vagales cardíacos como retardación o asistolia y pueden también causar cambios en la conducción del corazón resultado del menor grado de bloqueo. La bradicardia y el bloqueo AV marcado en caballos después de la aplicación de la detomidina puede resultar del incremento de tono vagal de los baroreceptores del seno carotideo debido a la hipertensión. Flavahan y McGrath (1982) (3) sugieren que la disminución del ritmo cardíaco es causado por los alfa 2 agonistas debido a su efecto cronotrópico negativo directo sobre el corazón, por lo tanto, la premedicación con atropina tiene un efecto benéfico sobre la depresión cardíaca causado por la detomidina (1, 2, 3, 4, 6, 16).

Hay considerables variaciones individuales en los grados de bloqueo cardíaco, así mismo, la importancia del bloqueo cardíaco es difícil de valorar; el segundo grado de bloqueo cardíaco atrioventricular es muy común en equinos, en caballos bajo sedantes es raro el bloqueo sinusal (6). La administración de detomidina a dosis de 20 microgramos/kg de peso vivo se ha encontrado que produce una disminución inicial de la tensión de 02 arterial con un subsiguiente incremento arriba del nivel aproximadamente 30 min. post inyección (24,26).

La arritmia es potroc desaparece en 50 minutos después de

la inyección (19).

Robinson et al en 1975 con la xilacina y recientemente con la detomidina observaron que con la sedación los movimientos laringeos son más pronunciados y en algunos casos sin sincronía en la ventilación (26).

La combinación de opiáceos con la detomidina forman una sinergia con la cual aumenta la actividad y disminuye la respuesta a estímulos. Los efectos máximos ocurrieron de 5 a 15 minutos después de la inyección del opiáceo y los animales permanecieron sedados 45 a 50 minutos (6). La detomidina (10 - 20 microgramos/kg P.C.) con butorphanol (0.04 - 0.05 microgramos / kg) proveen la combinación más efectiva con la cual se reducen las respuestas a estímulos externos y causan efectos colaterales cardiopulmonares mínimos (5).

Farmacocinética

Existen pocos datos sobre la farmacocinética de la detomidina en la literatura. Hay un estudio autoradiográfico sobre la distribución del fármaco en cerebro de rata cuyos datos básicos farmacocinéticos están reportados en él junto con algunos resultados preliminares con radioinmunoensayo (RIA) (28).

Las respuestas de los estudios reportados en este trabajo del domosedan fueron determinados objetivamente en una curva dosis - respuesta para sedación y analgesia en caballos en experimentación usando xilacina y acepromacina como controles positivos. Se evaluó una lista potencial de parámetros clínicos relacionados con sedación en estudios pilotos. Se desarrolló para la prueba de analgesia, la estimulación del dolor en caballos, usando un shock generador en la superficie corporal, con un constante común, permitiendo la determinación del umbral del dolor, siendo determinado en la banda coronaria del remo anterior y posterior así como en el área perianal. Este procedimiento fue considerado más objetivo que los métodos de estimulación del dolor usados en caballos anteriormente como son la compresión del casco, pinchar con una aguja, presión digital o el uso de signos clínicos marcados y la aplicación de calor en el casco para el reflejo de retirarlo, lo cual permite una determinación más objetiva de los cambios en la percepción del dolor cutáneo (15).

Este experimento se llevó a cabo con 6 yeguas tratadas con

cuatro dosis de la detomidina endovenosa (5, 20, 80, y 160 microgramos por kg de peso corporal) una solución placebo y la xilacina (1.1 mg/kg P.C.) al azar siguiendo un proyecto 6 x 6 Latin Squere. Subsecuentemente, el estudio fue repetido, usando drogas intramusculares. En experimentos separados, todos los caballos se tratan con 0.066 mg / kg de acepromacina, I.V. o I.M.. Los parámetros fueron observados a intervalos de 15 minutos por 4 horas (15).

En el método desarrollado para nocicepción por ejemplo, en la percepción de dolor y los cambios en umbrales de dolor en respuesta al tratamiento, muestran el efecto analgésico del domosedan con la cual hubo una fuerte relación con la dosis y la vía de administración. Se reconoce que la duración del efecto analgésico en todas las dosis son mucho más cortas después de la administración intramuscular y esta vía no tuvo un efecto significativo sobre el área perianal. El nivel más alto de analgesia con dosis elevadas ocurrió después de la administración I.V. en un tiempo de 15 minutos y después de la administración intramuscular después de 30 a 45 minutos ya que la elevación de los umbrales de dolor después de la inyección intramuscular fue de cerca de la mitad de los que se obtuvieron después de la administración intravenosa (15).

Los volúmenes de distribución aparecen en el figura I, así como el equilibrio entre plasma y los demás tejidos, un factor limitante es la velocidad del flujo sanguíneo en los tejidos a los que difunde la droga (28).

En los tratamientos endovenosos con dosis bajas de detomidina la sedación fue evidente en solo el 33 % de los animales tratados. Todos los animales respondieron a todos los niveles de dosis altas administradas via I.V. con signos fuertes de sedación, en la cual, a dosis más altas de 20 microgramos por kg de peso corporal no incrementaron en fuerza pero si en duración.

La respuesta de la xilacina (EV) fue mejor que la dosis mínima de la detomidina. Esto se hizo evidente en la evaluación clínica administrando varias dosis de detomidina y de xilacina: la administración de 20 microgramos por kg de peso corporal de detomidina indujo niveles satisfactorios de sedación por más de una hora, la cual se prolongo hasta 2.5 y cerca de 3 hrs. con dosis altas, el efecto de la xilacina con 1.1 mg / kg de P.C. fue menos significativa y de vida media corta (15 a 30 minutos).

Con dosis de 5 a 20 microgramos por kg, la detomidina administrada via intravenosa es mucho más potente como sedante y analgésico. Con 20 microgramos por kg de P.C. los máximos efectos se alcanzan despues de la administración I. V. y la profundidad de la sedación es más fuerte. Con 80 y 160 microgramos por kg de peso corporal las diferencias de sedación en efectividad y duración entre la vía I.M. y la vía I. V. desaparecen.

El efecto sedante de la detomidina aparece alrededor de 2 minutos (rango de 1 - 5 minutos) despues de la dosis I. V. y

5 minutos después de la inyección I.M. y en todos los niveles de dosificación utilizados. La duración del efecto sedante fue de 1.3 - 2.1 horas a dosis de 100 microgramos / kg. A dosis de 100 - 200 microgramos / kg fue de 2.8 - 6.8 horas y a dosis de 201 - 300 microgramos / kg fue de 3.5 - 6.6 horas. El efecto sedante tiene mayor duración por vía I.M. (2).

Se observaron efectos colaterales como la ataxia en varios casos, especialmente con dosis altas, sin embargo, no hubo derribo ni colapso. La piloerección y la transpiración aparecen en una tercera parte de los casos. Tampoco hubo abortos. Con base en los resultados obtenidos se concluye que la dosis satisfactoria es de 10 - 30 microgramos / kg en caballos (2, 22).

La dosificación recomendada por algunos autores son las siguientes:

Alitalo y Vainio (1982) (37) 33 microgramos/kg P. C.

Alitalo (1986) (37) 12 - 20 microgramos / Kg P.C.

Ricketts recomienda de 8 - 10 microgramos / kg P.C. para la inmovilización de caballos nerviosos para procedimientos como radiografía o para cirugía menor bajo anestesia local como la trocarización en caballos timpanizados.

Hamm y Jochle (37) mencionan que la máxima sedación se produjo con 20 microgramos / kg P.C.

Las diferencias fisiológicas importantes entre potros y caballos adultos pueden influir en la farmacocinética de las medicaciones sistémicas, Mysinger et al (1985) (37) observaron

que la corteza cerebral y el S. N. C. general son estructural y funcionalmente inmaduros en el recién nacido (18, 19).

La administración de dosis bajas (10 microgramos / kg) da una buena sedación en un tiempo corto, cerca de 15 minutos. La sedación depende muy poco del incremento de la dosis, pero la duración del efecto si es más significativa (19).

Algunos autores reportan que en potros el ritmo cardiaco mínimo fue del 68 a 75 % del valor inicial con dosis de 10 - 40 microgramos / kg, en caballos adultos con la dosis de 10 - 20 microgramos / kg el ritmo cardiaco mínimo fue de 30 - 50 % del valor inicial (18,19).

La administración subcutánea es rápidamente absorbida y su distribución al cerebro es rápida (20).

La detomidina también se absorbe a través de las membranas mucosas y es efectiva si se administra por la vía sublingual. La droga parece ser inactivada en el estómago, por lo que intentar administrarla sobre la comida tiene muy diversos resultados, ya que presumiblemente depende del tiempo que permanezca el alimento en la boca. Algun efecto se puede obtener administrando la detomidina en cubitos de azúcar o con una jeringa directamente debajo de la lengua (7).

Un estudio a base de autoradiogramas muestran que la detomidina administrada a dosis bajas en ratones produce granulos radioactivos en el cerebro y que en grandes dosis, la incorporación fue masiva. Esta incorporación de tritium se observaron en la materia gris del S.N.C. especialmente fue más

intensa en neuronas del cerebro y en corteza cerebral, en la placa central del hipocampo, en el centro basal y en el parvocelular, así como en la formación reticular (19).

La detomidina tiene una habilidad muy rápida para penetrar a través de la barrera hematoencefálica (20).

Se ha encontrado una distribución bifásica de la droga en plasma. Una primera fase de distribución corta donde se encuentra en equilibrio entre el tejido con el flujo sanguíneo. Se puede seguir el equilibrio de los tejidos representando la profundidad o el comportamiento periférico y da la segunda fase o fase de redistribución. La vida media de eliminación generalmente esta entre 10 - 20 hr. (cuadro VI) y los efectos farmacológicos de la droga son mucho más cortos; con la redistribución terminan los efectos del fármaco (19, 28).

Los tejidos con alta perfusión tisular son más equilibrados en su fase de distribución. En los tejidos con baja perfusión tisular tienen una redistribución mucho más lenta (29)

El metabolismo es responsable para la eliminación de la mayor parte de la droga en la rata, perro y bovino, excepto en el equino (cuadro VII).

Además, el metabolito hidróxido y su conjugado glucoronido identificado en la rata, junto con otros metabolitos son menos lipolíticos y se eliminan fácilmente que el compuesto original. Por lo tanto, la radioactividad residual en los tejidos se debe a:

- a) las partículas radioactivas caen dentro de células

pequeñas.

b) la droga por si misma persiste en cantidades pequeñas por periodos largos como reflejo por la relativamente larga vida media de eliminación del fármaco (28).

La eliminación via fecal es muy baja; la forma primaria es por biotransformación. En la rata se ha demostrado que la hidroxilación y subsecuentemente la conjugación se lleva a una velocidad rápida, para su eliminación, el verdadero factor limitante es el flujo sanguíneo hepático (29).

Como resultado de la competencia entre eliminación y redistribución de los niveles altos de la droga no se alcanzan en tejidos con baja perfusión tisular como es el músculo en reposo y en tejido adiposo (29).

Se ha sugerido que es peligroso la combinación de sulfas por via I.V. en caballos sedados con la detomidina ya que se potencializa el efecto sedante (6).

Un antagonista a la detomidina es el MPV - 1248, que fue desarrollado por Farnos Group Ltd. Los efectos de este fármaco son inmediatos, disminuyendo la presión sanguínea e incrementando el ritmo cardiaco. El comportamiento cambia inmediatamente levantando la cabeza el caballo sedado y su mirada es vivaz (14, 33). Debido a que puede ser de gran ayuda a la medicina veterinaria debido a la necesidad de terminar con el efecto sedante por ejemplo en la trocarización en caballos timpanizados, esto es considerado como cirugía menor. La acción de estos antagonistas es la de incrementar la libera-

ción de noradrenalina en neuronas centrales noradrenérgicas por bloqueo presináptico de los receptores liberadores - inhibidores (33). La dosis del Atipamezole (1.0 mg/kg) causa regresión en la sedación y en la temperatura de la rata (33).

Detomidina (domosedan) efecto en el
síndrome cólico en el caballo.

El síndrome cólico en el caballo es un conjunto de signos y no propiamente una enfermedad, manifestándose por un intenso dolor que se localiza la mayoría de las veces en la cavidad abdominal (4).

El mayor porcentaje de los cólicos se debe a factores etiológicos agrupados en la alimentación. La cantidad y calidad inadecuada es quizá la causa más común: otras causas serían el parasitismo, influencias atmosféricas y la propia anatomía del caballo que ocupa un lugar de extrema importancia (4).

Clasificaciones de cólico de acuerdo a diferentes puntos de vista:

- a) verdaderos y falsos
- b) anteriores y posteriores
- c) espasmódicos, flatulentos y por constipación.

La signología post-terapéutica se agrupa de la siguiente forma:

Signos favorables.- baja de dolor, temperatura normal, sin sudor, estercola y orina, peristaltismo presente, respuesta al tratamiento médico, apetito, sed, pulso, respiración y conjuntivas normales; por otro lado los signos desfavorables que se observan son: dolor constante, extremidades y orejas frías, ausencia de peristaltismo, pulso superior a 120 por minuto, hiper o hipotermia, fases de agotamiento e indiferencia, conjuntivas muy congestionadas

(4, 22).

El acercamiento al enfermo se debe realizar siguiendo una disciplina propedeutica tomando en cuenta la anamnesis de acuerdo a las costumbres de los caballistas ya que en los deportes hípicos no hay uniformidad en el manejo así como pensar que las respuestas a la anamnesis no las da el caballero sino una persona que puede ocultar la verdad.

El tratamiento básico en el síndrome cólico es el uso de la hidroterapia interna:

1.- Sondeo nasoesofágico para diluir el contenido estomacal y así poder retirarlo,

2.- Aplicación de enemas rectales actuando en las terminaciones nerviosas de la mucosa intestinal estimulando el peristaltismo.

El empleo de catárticos, colinérgicos y antihistamínicos se justifican de acuerdo al diagnóstico y respuesta a fármacos durante el desarrollo del caso.

El uso de la detomidina reduce la sensación de dolor efectivamente con dosis de 20 microgramos / kg o más alta. La sensibilidad del dolor es complejo. Los agentes que influyen los estados de vigilancia como las reacciones motoras, reflejos autonómicos y funciones neuroendócrinas todas estas pueden inducir experiencias subjetivas de dolor (18,19).

La vigilancia son los niveles de habilidad que tiene el organismo para adaptarse a cambios del medio ambiente. La vi-

gilancia es así la respuesta rápida con éxito a un estímulo del medio ambiente, sin embargo la sedación es un abatimiento de esta vigilancia, que es imperativa.

La efectividad depende de la actividad neuronal en diferentes partes del sistema nervioso. El incremento de la vigilancia se acompaña por la activación de la corteza cerebral. Los niveles de actividad cortical se pueden monitorear por medio de un EEG.

La estimulación de los receptores alfa 1 adrenérgicos excitan la corteza cerebral e inducen inquietud e incrementan la actividad locomotriz, del núcleo noradrenérgico del cuerpo del cerebro, el complejo Locus coeruleus (LC) en el puente es el más importante. Sus características anatómicas y neuroquímicas varían entre especies, pero la mayor proporción de neuronas son noradrenérgicas. Por el trayecto del bulbo del tegumento dorsal inerva la corteza y el sistema límbico extensiva y difusamente. La mayoría de las varicosidades liberan noradrenalina y no se limita a sinapsis convencionales y así transmite las influencias liberadoras a todo lo ancho de las neuronas corticales (36).

Se considera que este tipo de inervación está situado para abarcar toda la modulación de la actividad neuronal. Las neuronas en el LC inhiben cada vía colateral por acoplamiento por retroalimentación, actuando sobre los receptores alfa 2 que son abundantes en estas neuronas. La administración sistémica de drogas para estimular a los receptores alfa 2 adre-

nérgicos como la clonidina, disminuyen la actividad de las neuronas del LC. Se han encontrado otros agonistas alfa 2 adrenérgicos de uso sedante en la práctica veterinaria, como la xilacina en varias especies y recientemente la detomidina. La acción sedante de la detomidina se puede contraestimar por varios antagonistas de los receptores alfa 2 adrenérgicos (36).

El resultado del dolor es la activación de las terminaciones nerviosas aferentes. Los nervios aferentes, se originan en fibras amielínicas tipo C y fibras mielínicas tipo D, las proyecciones del cuerno dorsal en la médula espinal, donde sus neuronas espinotalámicas contienen varios centros de control autonómico y motor por axones colaterales que ascienden hacia el cuerpo del cerebro.

Las aplicaciones intratecales de noradrenalina disminuyen el dolor, asimismo las destrucciones de estas terminaciones noradrenérgicas en la médula espinal (36).

Se han hecho modelos experimentales de cólico en donde se coloca un balón en el ciego quirúrgicamente para medir cuantitativamente los parámetros (signos clínicos) en el síndrome cólico en el caballo donde se utiliza la xilacina y la detomidina para disminuir los umbrales de dolor (22, 40).

Los efectos de la detomidina fueron sorprendentes por la dosis relativa y el efecto prolongado de analgesia y sedación en comparación con la xilacina y el placebo (21, 22).

Después de 30 segundos de la administración I.V. de la de-

tomidina se observaron en todos los casos del experimento los efectos sedantes. En aplicaciones I. M. los efectos se hicieron evidentes de 2 a 4 minutos hasta 10 a 12 minutos.

Los signos mostrados fueron de relajación muscular, inclinación de la cabeza, caída de parpados y del bello inferior, posición de descanso y expresión desinteresada (21, 22).

Con los efectos sedantes y la eliminación del aire del balón en el modelo experimental el paciente comienza a mostrar lentamente movimientos intestinales (peristaltismo). Puede haber salivación, consumo de heno o paja. La eliminación de la asfixia fue evidente. La diuresis aparece en 2 horas despues de la administración de la detomidina (21, 22).

La analgesia desaparece antes que la sedación en un promedio de 30 minutos comparado con la gran duración del efecto con dosis altas (21, 22).

El efecto de analgesia de la detomidina ayuda a la motilidad intestinal (21,22).

Cuadros VIII y IX.

Bibliografia

1.- Alitalo I., Vainio O. and Kaartinen L.: Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. Acta Vet. Scand. 82 : 131 - 136 (1986).

2.- Alitalo I.: Clinical experiences with Domosedan in horses and cattle. A review. Acta vet. Scand. 82 : 193 - 196 (1986).

3.- Charlsten C. J.: Two - dimensional, real - time echocardiography in the horse. Vet. Radiology. vol 28, No 3, 76 - 87 (1987).

4.- Clark W. K., Taylor P. M. and Watkins B.: Detomidina / ketamina anesthesia in the horse. Acta vet. Scand., 82 : 167 - 179 (1986).

5.- Clark W. K. and Taylor P. M.: Detomidine: A new sedative for horses. Equine Vet. J., 18 (5), 336 - 370 (1986).

6.- Clark W. K. and Paton B. S.: Combined use of detomidine with opiates in the horses. Equine vet. J. 20 (5): 331 - 334 (1988).

7.- Clark W. K. and Gerring L.E.: Detomidine as a sedative and premedicant in the horse. American Association Equine Practitioners (1985 - 1991).

8.- Doherty J. T.: Physiologic effects of alfa 2 adrenergic receptor. JAVMA, 192 (11) June 1 (1988).

9.- Dyson D.H. Pascoe P., Baird J.: Comparison of detomidine hydrochloride, xilazine plus, morphine in horses. Equine Vet. Sci., 16 (4) : 320 (1987).

10.- Dyson D. H., Pascoe P., Viel L. and Staempfli H.: Comparison of detomidine hydrochloride, xilazine and xilazine plus morphine in the horses.: A double blind study. *Equine Vet. Sci.*, 7 (4) : 211 - 215 (1987).

11.- Guzman C. C.: Sexto simposium de nutrición y sanidad animal. Centro América y Panama. Junio, 23 - 24 (1977).

12.- Heikki R.: Subtypes and functions of alpha-adrenoceptor. *Acta Vet. Scand.*, 82: 17 - 28 (1986).

13.- Heikki S.: Preanesthetic use of detomidine in horses some clinical observation. *Acta Vet. Scand.*, 82:157 - 165 (1986).

14.- Jochle W. and Doyne H.: Sedation and analgesic with domosedan (detomidine hydrochloridre) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta. Vet. Scand.* 82: 69 - 84 (1986).

15.- Jochle W.: Closing Remarks. The symposium on Domosedan in perspective. *Acta Vet. Scand* 82: 205 - 206 (1986).

16.- Kamerling G.S., Winter M.T., Bagwell C.: Objective assessment of detomidine induced analgesia and sedation in the horses. *Eur. J. of pharmacology*, 151, 1 - 8 (1988).

17.- Katila T. and Oijala M.: Detomidine (Domosedan) in foals: sedative and analgesic effects. *Equine Vet. J.*, 20 (5): 364 (1988).

18.- Katila T. and Oijala M.: The effect of detomidine (Domosedan) on the maintenance of equine pregnancy and foetal of development: ten cases. *Equine Vet. J.*, 20 (5) : 323 -

326 (1988).

19.- Kuussaari J., Lindberg L.A. Talanti S.: Incorporation of H - Detomidine in the brain tissue of the rat. An autoradiographic study. Acta. Vet. Scand. 25 : 600 - 602 (1984).

20.- Lamimintausta R.: Introduction to adrenoceptor pharmacology. Acta. Vet. Scand., 82 : 11 - 16 (1986).

21.- Lowe J.E., Hilfiger J.: Detomidine : A new analgesic / sedative with great potential for use in colic. Proc. 13 th Ann Convention Amer Ass Eq Practitioner 1 - 5, 12 (1984).

22.- Lowe J.E. and Hilfiger J.: Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xilazine in a colic model using I.V. and I.M. routs of administration. Acta Vet. Scand. 82 : 85 - 95 (1986).

23.- Nilsfors L. and Kuart C.: Preliminary report on the cardiorespiratory effects of the antagonist to detomidine MPV - 1248. Acta Vet. Scand., 82 : 121 - 129 (1986).

24.- Painakivi H.: Use of domosedan in standing castration of the horses. Acta Vet. Scand., 82 : 203 (1986).

25.- Reitmeyer H., Klein J. H. and Deegen E.: The effects of sedatives on lung function in horses. Acta Vet. Scand., 82: 111 - 120 (1986).

26.- Ricketts S. W.: Clinical experience with Domosedan in equine practice in Newmarket. Acta. Vet. Scand, 82 :197 - 201 (1986).

27.- Salonen S.J.: Pharmacokinetics of detomidine. Acta

Vet. Scand., 82 : 59 - 66 (1986).

28.- Salonen S.J. Vaha - Vahe T., Vainio O.: Single - dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow., J. Vet. Pharmacol. Therap., 12, 65 - 75 (1989).

29.- Savola J. M.: Cardiovascular actions of detomidine. Acta Vet. Scand., 82 : 47 - 57 (1986).

30.- Savola J. M. and Ruskoaho H.: Cardiovascular action of detomidine, a sedative and analgesic imidazole derivative with alfa - agonistic properties. Eur. J. of Pharm., 118 : 69 - 79 (1985).

31.- Scheinin H., Virtanen R. Scheinin M.: Alfa 2 adrenoceptor agonist decrease free 3 - methoxy - 4 - hydroxyphenylglycol in rat cerebrospinal fluid. Eur. J. Pharm., 123: 115 - 121 (1988).

32.- Scheinin H., Macdonald E., Scheinin M.: Behavioural and neurochemical effects of antipamezole a novel alfa 2 adrenoceptor antagonist. Eur. J. of Pharm., 151 : 35 - 42 (1988).

33.- Short E. Ch., Stauffer J. L., Golderberg G.: The use of atropine to control heart rate response during detomidine sedation in horse. Acta. Vet. Scand., 27 : 548 - 559 (1986).

34.- Short E. Ch. and Otto Klaus.: The responses to detomidine usage as a Sole Agent or in combination in the horse. Am. Ass. of equine practitioner 35th Annual convention proceeding Boston, Ma. Dec 3 - 6 (1986).

35.- Short E. Ch., Mattheus V., Harvey R.: Cardiovascular

and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (detomidine/domosedan) for use alone in horses or as a preanesthetic. *Acta Vet. Scand.*, 82:139 - 155 (1986).

36.- Stenberg D.: The role of alpha - adrenoceptor in the regulation of vigilance and pain. *Acta Vet. Scand.*, 82:29 - 34 (1986).

37.- Stenberg D., Sandstrom M. and Pyyhtia A - M.: Sedative and analgesic action of detomidine in horses as evaluated from evoked potentials. *Acta. Vet. Scand.*, 82:97 - 109 (1986).

38.- Szeligowski E. and Janick A.M.: Domosedan in sedation, premedication and general anesthesia of horses. *Acta. Vet. Scand.*, 82:181 - 185 (1986).

39.- Taylor P.M., Browning A. and Harris C.: Detomidine - butorphanol sedation in equine clinical practice. *Vet. Rec.*, 123 oct., 388 - 390 (1988).

40.- Virtanen R.: Antinoceptive activity and mechanism of action of detomidine. *J. Vet. Pharm. Ther.*, 9:286 - 292 (1986).

41.- Virtanen R.: Pharmacology of detomidine and other alpha 2 adrenoceptor agonists in the brain. *Acta Vet. Scand.*, 82:35 - 46 (1986).

42.- Virtanen R. and McDonald E.: Comparison of the effects of detomidine and xilazine on some alpha 2 adrenoceptor - mediated responses in the central and peripheral nervous systems. *Eur. J. of Pharm.*, 115:277 - 284 (1985).

43.- Virtanen R. and Nyman L.: Evaluation of the alpha 1 and alpha 2 adrenoceptor effects of detomidine, a novel veterinary

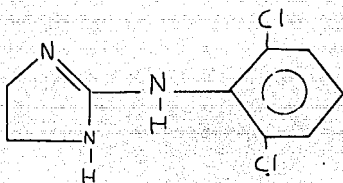
sedative analgesic.:Eur. J. of pharmacol.,108:163 - 169 (1985).

44.- Wood T., Weckman T. Wood W. and Tobin T.: Detomidine.A preliminary analysis of its duration of action in the horse by variable interval responding.Equine Vet. J.,20 (5) 320 - 322 (1988).

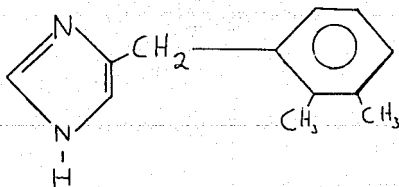
CUADRO I

Estructura química de los agonistas alfa 2 adrenergicos

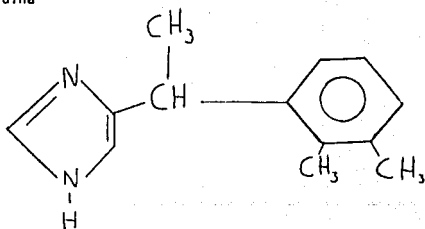
CLONIDINA



DETOMIDINA



Medetomidina



CUADRO II

Selectividad preferencial de algunos agonistas por los subtipos de receptores alfa adrenérgicos.

Alfa 1	Alfa 1 + Alfa 2	Alfa 2
Metoxamina	Noradrenalina	Clonidina
Amidefrina	Adrenalina	Guanfacina
Cirazolina		Guanabenz
Fenilefrina		Xilacina
St 587		Detomidina
		UK - 14304
Sgd 101 / 75		MPV 295
SK& F 89748		TL - 99

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO III

Selectividad preferencial de algunos antagonistas por subtipos de receptores alfa adrenérgicos.

Alfa 1	Alfa 1 y Alfa 2	Alfa 2
Prozasin	Fentolamine	Yohimbine
WB - 4101	Tolazolina	Piperoxan
Corinantina		RS 21361
Labetalol		RX 781094 (Idazoxan)
Fenoxibenzamina		

Cuadro IV

Receptores adrenérgicos, organo blanco, y respuesta.

Receptor	Organo	Respuesta
Alfa 1 adrenérgico	Músculo liso (vascular, iris, radial, ureter, pilomotor utero, gastrointestinal y esfínteres)	Contracción
	Músculo liso (gastrointestinal)	Relajación
	Hígado	Glucogenolisis
	Corazón	Incremento en fuerza y glucolisis
	Glándulas salivales	Secreción
	Glándulas sebáceas	Secreción
	Tejido adiposo	Glucogenolisis
	Rimón (tubulo proximal)	Glucogenolisis, y reabsorción de sodio
	Cerebro	Neurotransmisión (incremento en la actividad locomotora).

Cuadro V

Receptor adrenérgico, órgano blanco y respuesta.

Receptor	Órgano	Respuesta
Alfa 2 adrenérgico	Terminación nerviosa adrenérgica	Inhibición de la liberación.
	Plaquetas	Agregación liberación granular.
	Tejido adiposo	Inhibición de la lipólisis.
	Endócrino	Inhibición en la liberación de insulina.
	Músculo vascular liso	Contracción
	Riñón	Inhibición en la liberación de renina
	Cerebro	Neurotransmisión (depresión cardiovascular, antinocicepción, sedación, disminución de utilización de noradrenalina)
	Ojo	Hipotensión ocular

CUADRO VI

Algunos parámetros farmacocinéticos de la detomidina

Especie Dosis	t 1/2 (alfa 1) min.	t 1/2 (alfa 2) min	t 1/2 beta hrs	Cl ml/min kg
Rata S.C. (50 mic./kg)	3.4	132	12.7	34.6
Perro I.V. (100 mic./kg)	19.2	105	22.1	4.4
Bovino I.V. (50 mic./kg)	22.2	-	20.0	24.9
Bovino I.V. (300 mic./kg)	13.3	-	15.8	32.9
Caballo I.V. (50 mic./kg)*	3.0	47	9.7	8.1

* Método RIA, N = 1.

CUADRO VII

Eliminación la radioactividad como % de la dosis total
despues de la administración de la detomidina.

Tiempo (hrs)	rata (S.C.) 50 mic./kg	perro (I.V.) 100 mic./kg	bovino(I.V.) 300 mic./kg n=6
En orina			
0 - 24	58.8+/-8.0(n=12)	59.4+/-10.0(n=4)	40.2+/-3.7
24 - 48	3.0+/-0.3(n= 8)	6.9+/-5.1(n= 4)	1.7+/-0.8
48 - 72	0.7+/-0.2(n= 4)	n. m.	0.7+/-0.5
En heces			
0 - 24	17.3+/-7.6(n= 12)	2.6+/-2.6(n=4)	3.4+/-1.4
24 - 48	4.1+/-0.9(n= 8)	3.3+/-2.4(n= 4)	1.4+/-0.7
48 - 72	0.7+/-0.2(n= 4)	n. m.	0.3+/-0.3
Total	81.1+/-7.3(n= 4)	72.2+/-9.5(n= 4)	47.7+/-4.1

CUADRO VIII

Valores individuales en minutos en que se lleva a cabo la liberación del dolor con cuatro dosificaciones de detomidina, el placebo y la xilacina (todas las inyecciones se aplicaron via endovenosa).

Pony										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dosis	Minutos en que se liberó el dolor									
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	10	5	55	15	0	5	10	25	10
20	25	20	55	15	0	65	15	85	45	30
80	50	50	135	170	125	110	80	225	75	30
160	20	270	300	225	320	280	170	355	295	155
Xilacina	0	35	25	15	15	25	5	35	25	20

CUADRO IX

Valores individuales en minutos en que se lleva a cabo la liberación del dolor con cuatro dosificaciones de detomidina, el placebo y la Xilacina (todas las inyecciones son por vía intramuscular).

Pony										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dosis	Minutos de liberación del dolor									
Placebo	0	5	0	5	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
20	0	15	30	25	20	0	5	75	30	20
80	15	25	0	170	185	170	10	100	95	20
160	120	210	145	230	145	330	255	375	160	235
Xylacina	20	10	25	40	0	0	15	25	55	0

Figura 2

Eliminación total de la radioactividad de algunos órganos de rata despues de una dosis subcutanea de detomidina. (50 mic. por kg = 150 mic.Ci por kg).

