

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE CIENCIAS CLINICAS VETERINARIAS

**EFFECTO SEDATIVO, ANALGÉSICO Y SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS DE
LA INFUSION ENDOVENOSA DE XILACINA, ROMIFIDINA Y DETOMIDINA
EN EQUINOS.**

**Memoria de Titulo presentada como parte
de los requisitos para optar al TITULO DE
MEDICO VETERINARIO.**

JUAN SEBASTIAN GALECIO NARANJO.

VALDIVIA- CHILE

2004

PROFESOR PATROCINANTE : Dr. Oscar Araya.

PROFESOR COPATROCINANTE : Dr. Hedio Bustamante.

PROFESORES CALIFICADORES: Dr. Humberto del Campo.

Dr. Rafael Burgos.

**Con infinito amor,
como todas las estrellas
del universo,
para mi familia.**

INDICE

	Página
1. RESUMEN	1
2. SUMMARY	2
3. INTRODUCCION	3
4. MATERIAL Y METODO	12
5. RESULTADOS	17
6. DISCUSION	28
BIBLIOGRAFIA	38
ANEXOS	43
AGRADECIMIENTOS	54

1. RESUMEN

El objetivo de este estudio fue medir los efectos farmacológicos, sedativos y analgésicos provocados por la infusión endovenosa de xilacina, romifidina y detomidina en equinos. Se utilizaron 6 equinos mestizos clínicamente sanos, con 299 ± 1.25 kg ($\bar{X} \pm e.e.$) de peso y de 4 ± 0.83 años de edad, los cuales fueron sometidos a los siguientes tratamientos endovenosos: Tratamiento xilacina: dosis inicial de 0.25 mg/kg, más una dosis de infusión de 0.65 mg/kg/hora; Tratamiento romifidina: dosis inicial de 20 µg/kg, más una dosis de infusión de 0.67 µg/kg/hora; Tratamiento detomidina: dosis inicial de 6 µg/Kg, más una dosis de infusión de 0.24 µg/kg/hora; Tratamiento control: 0.0025 ml de suero ringer lactato, más una infusión continua con suero ringer lactato; la duración de la infusión fue de 120 min. Las variables sedativas se evaluaron mediante la determinación conductual a estímulos auditivos y otros signos de sedación como ataxia, descenso de cabeza y distancia entre orejas. Las variables analgésicas se evaluaron mediante la respuesta a estímulos dolorosos en diferentes partes del cuerpo. Las variables evaluadas fueron, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura. Además se registraron los efectos colaterales presentes durante el experimento.

Los tratamientos romifidina y detomidina presentaron mayor sedación y analgesia que el tratamiento xilacina. El tratamiento romifidina presentó menor ataxia que los tratamientos xilacina y detomidina.

Los tres tratamientos provocaron un descenso de la frecuencia cardíaca en los primeros minutos de iniciado el periodo sedativo. Posteriormente la frecuencia cardíaca aumentó hasta el término del experimento; la frecuencia respiratoria en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina disminuyó hasta el fin del experimento. Los tratamientos xilacina y detomidina presentaron un aumento de la temperatura en los primeros 30 minutos, disminuyendo posteriormente hasta el término del experimento; el tratamiento romifidina presentó una disminución de la temperatura desde el inicio del periodo sedativo hasta el término del experimento.

Durante el experimento se presentaron efectos colaterales como, aumento de la frecuencia de la micción, arritmias, soplos sistólicos, edema nasal, estridor nasal, taquipnea, piloerección y sudoración.

Las infusiones endovenosas de romifidina y detomidina registraron mayores cambios cardiorrespiratorios y ofrecieron una mayor sedación y analgesia que la infusión de xilacina.

Palabras clave: $\alpha 2$ adrenérgicos, infusión, xilacina, romifidina, detomidina, sedación, analgesia, equinos.

2. SUMMARY

The objective of the present study was to measure the pharmacologic, sedative and analgesic effects caused by an endovenous (i.v) infusion of the xilacina, romifidina and detomidina in horses. Six adults, crossbreed, clinically healthy horses were used, body weight was 299 ± 1.25 kg ($X \pm e.e$), horses were 4 ± 0.83 year old. Horses were treated with the following i.v treatments: a) xilazine treatment: initial dose 0.25 mg /kg plus an infusion dose of 0.65 mg/kg/hour; b) romifidine treatment: initial dose 20 μ g /kg plus an infusion dose of 0.67 μ g/kg/hour; c) detomidine treatment: initial dose 6 μ g /kg plus an infusion dose of 0.24 μ g/kg/hour; d) control treatment: 0.0025 ml of LRL plus a continuous infusion of LRL. Total infusion time was 120 minutes. Sedative variables were evaluated by behavioral conduct to sonorous stimulus, ataxia, head dropping and distance between ears. Analgesic responses were evaluated to painful stimulus in different parts of the body. Physiologic variables evaluated were heart rate, respiratory rate and temperature. Side effects were also evaluated.

The treatments romifidina and detomidina produced more sedation and analgesia than xilazine. The treatment romifidina presented smaller ataxia than the treatments xilacina and detomidina.

All treatments caused a descent of the heart rate in the first minutes after the start of the infusion. After the heart rate increased until the end of the experiment. Respiratory rate decreased until the end of the experiment in xilazine, romifidina and detomidina treatments. xilazine and detomidina treatments showed an increase in temperature in the first 30 minutes, diminishing until the end of the experiment. Romifidine treatments showed a diminishing in temperature through the entire experiment.

During the experiment side effects observed were, rise in urine production, arrhythmias, systolic murmur, nasal oedema, tachypnea and sweating.

It can be concluded that endovenous infusion of romifidina and detomidina presented higher cardiorespiratory changes and caused more sedation and analgesia than xilazine infusion.

Key words: Alpha 2 agonist, infusion, xilazine, romifidina, detomidina, sedation, analgesia, horses.

3. INTRODUCCION

En la práctica equina, en muchas ocasiones él médico veterinario debe enfrentarse con animales cuyo temperamento impide realizar con éxito procedimientos quirúrgicos o de rutina, por lo cual se usan narcóticos y sedantes (Deppe, 1983).

Según Hubbell (1996), tranquilización se define como un estado en que ocurre un cambio de comportamiento, en donde se pierde la ansiedad y el paciente se encuentra relajado, aunque atento de lo que ocurre a su alrededor. De la misma forma, estos autores definen sedación como un estado caracterizado por depresión del sistema nervioso central (SNC) acompañado por somnolencia. En el estado de sedación, el paciente se encuentra indiferente al medio que lo rodea. Por otra parte Maldonado (1990), señala que los sedantes y tranquilizantes producen una minimización del estrés psíquico del animal, al ser manipulado o expuesto a un ambiente extraño lo cual justifica su uso en medicina veterinaria.

Los sedantes son utilizados tanto para el control de pacientes como también previo a la inducción de anestesia general (Hall y Clarke, 1983). Dentro de los grupos de fármacos sedantes más utilizados, Flores y Cattaneo (2000), señalan a los derivados fenotiazínicos, a derivados de las butiferas, a las benzodiazepinas, al grupo de los fármacos agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos y al grupo de los narcóticos.

El objetivo de una buena sedación es mantener de pie al animal, indiferente a sus alrededores, a los ruidos, al tacto y al movimiento. Mientras que el objetivo de la premedicación anestésica es calmar al animal, mejorar la calidad de la inducción y mantención de la anestesia general, además la premedicación anestésica provoca una reducción de la cantidad de agente anestésico y disminución de los efectos secundarios indeseados producto de la anestesia general (Taylor y Clarke, 1999).

De esta manera Hainisch (2001), reportó que la administración endovenosa de fármacos agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos en forma de bolos endovenosos es un procedimiento estándar en la práctica equina. Frecuentemente con este procedimiento, existe una duración desigual entre el efecto del sedante y el procedimiento quirúrgico, razón por la cual se debe administrar consecutivos bolos endovenosos. Las dificultades de esta nueva administración son un aumento en el grado de ataxia y una fluctuación en la profundidad de la sedación, con cada inyección adicional que se utiliza.

3.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGONISTAS $\alpha 2$ ADRENÉRGICOS

3.1.1. Sedación

El efecto clínico de los fármacos agonistas $\alpha 2$ en el animal es producir sedación, ansiolisis e hipnosis, además de analgesia y relajación muscular (Sumano y Ocampo, 1997; Reves y col. 1998; Muir y col. 2001).

Los receptores α_2 adrenérgicos se localizan en SNC y sistema nervioso periférico (SNP) principalmente a nivel pre-sináptico, y en una serie de órganos como el hígado, páncreas, riñón, plaquetas y ojos, donde se han definido funciones fisiológicas específicas, además se han identificado cuatro subtipos de receptores α_2 adrenérgicos, a saber, α_2A , α_2B , α_2C y α_2D (Moss y Craigo, 1998).

Muir y col. (2001), indican que los fármacos agonistas α_2 adrenérgicos producen sedación mediante la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos pre-sinápticos tanto en el SNC como periféricamente.

A nivel central los receptores α_2 adrenérgicos se encuentran concentrados en un pequeño núcleo nervioso denominado locus coelurus (LC) (cuerpo celeste o centro de la vigilia). Este núcleo está compuesto por 18.000 células a cada lado y es la más extensa red de vías que emanan de cualquier núcleo cerebral, se encuentra localizado bilateralmente en la protuberancia (región gris central al puente rostro lateral, bajo el piso del IV ventrículo), con proyecciones en varias áreas del cerebro y medula espinal. Las neuronas del LC tienen tanto ramas axonales ascendentes como descendentes. Las descendentes van a la medula, predominantemente al cuerno ventral y al tronco cerebral. Las ascendentes terminan en el diencefalo, cerebelo, base del cerebro anterior y en el neocortex. El LC recibe aferencias de muchas o posiblemente todas las modalidades sensoriales de la periferia, a través de dos núcleos del tronco encefalo, el núcleo paragigantocelular y el núcleo prepositus hipoglosi prepositus. Esta red le da al LC la capacidad anatómica de integrar la actividad funcional de muchas regiones cerebrales e influir en la función cerebral y su reactividad (atención al medio) (Julio y col. 1997).

La acción sedativa producida por fármacos agonistas α_2 parece ser debido a una depresión de las neuronas del LC, lo cual reduce su capacidad de excitabilidad frente a estímulos sensoriales o de alerta (Stenburg, 1989), es así como una estimulación de receptores α_2 adrenérgicos provoca en el LC una disminución de norepinefrina, dopamina y serotonina en el cerebro y disminución de catecolaminas circulantes (Muir y col. 2001); y de otras sustancias relacionadas con el estrés tales como endorfinas y corticoesterona (Jiménez y Melo, 1987), que se traduce en disminución de la atención al medio que lo rodea, característica típica del estado de sedación (Lamont y Tranquilli, 2002).

La estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos presinápticos produce la inhibición de la adenilciclase. Como resultado se produce una disminución de la acumulación de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) en la célula, provocando una disminución en la actividad de proteinquinasa que es dependiente de cAMP, conjuntamente, se produce una disminución en la fosforilación de proteínas celulares, provocando una disminución de la respuesta nerviosa (Maze y Tranquilli, 1991). El efecto neto de los fármacos agonistas α_2 es una disminución en la actividad de proteinquinasa, lo cual se traduce en una disminución de la entrada de calcio a la célula, imposibilitando la fusión de las vesículas a la membrana pre-sináptica y secreción de noradrenalina en el espacio sináptico, interrumpiendo así la transmisión nerviosa (Macho y Domenech, 1999).

La sedación y depresión del SNC resultante tras la administración de fármacos agonistas α_2 se puede revertir mediante el uso de antagonistas específicos de los receptores

α_2 adrenérgicos (Mohammad, 1987); algunos representantes de esta familia son la yohimbina, tolazolina, atipamezol (Virtanen, 1989; Muir y col. 2001).

Los antagonistas α_2 adrenérgicos actúan mediante el bloqueo de los receptores α_2 adrenérgicos pre-sinápticos, revirtiendo la inhibición de la descarga simpática causada por fármacos agonistas α_2 , esto conlleva finalmente la liberación de norepinefrina en la sinapsis nerviosa (Brondke y Kowollik, 1988).

3.1.2. Analgesia

Daunt y Steffey (2002), señalan que los fármacos agonistas α_2 entregan analgesia mediante la estimulación de receptores opiáceos o incluso mediante la alteración de la síntesis de prostaglandinas.

Sin embargo, se sabe que el efecto analgésico que poseen los fármacos agonistas α_2 se debe a una inhibición de la transmisión de impulsos nociceptivos desde la medula espinal hacia el cerebro (Stenberg, 1989), este efecto se obtiene mediante la estimulación de una extensa población de receptores α_2 adrenérgicos localizados en la medula espinal, aun más, se ha identificado que el receptor predominante de la medula espinal es del subtipo α_2A (Lawhead y col. 1992).

Por su parte, Thurmon y Benson (1995), señalan que el efecto analgésico de los fármacos agonistas α_2 tiene una corta duración, razón por la cual procedimientos dolorosos no se deben ejecutar más allá de 30 minutos posterior a la administración de fármacos agonistas α_2 , además se ha identificado que la intensidad y potencia de la analgesia de estos fármacos varía en las diferentes partes del cuerpo.

La intensidad de la analgesia y sedación inducida por fármacos agonistas α_2 es dosis dependiente, sin embargo, a dosificaciones superiores se logra un efecto máximo e incrementos en la dosis simplemente prolongaran la duración de la sedación y no así la analgesia (Hubbell, 1996).

Los fármacos agonistas α_2 pueden ser combinados con opioides; tal asociación ofrece un grado analgesia más alto que su uso individual (Nolan y Hall, 1984). Además, los fármacos agonistas α_2 poseen efectos aditivos y pueden ser sinérgicos cuando se combinan con morfina o ketamina para producir inmovilización química o anestesia general en medicina veterinaria.

3.1.3. Relajación muscular

Los fármacos agonistas α_2 alteran parcialmente áreas de control postural mediante la disminución del flujo simpático en el cerebro, esta disminución se debe a una inhibición de la transmisión interneural de impulsos en el SNC (Booth y McDonald, 1987).

La hipotonía causada por los fármacos agonistas α_2 , se debe a una disminución del flujo simpático desde la médula espinal hacia las raíces ventrales que contienen fibras nerviosas motoras γ , las cuales inervan a los músculos. Sumado a lo anteriormente planteado, los fármacos agonistas α_2 producen una disminución de la sensibilidad del músculo, lo cual provoca que una menor cantidad de estímulos sensitivos lleguen hacia las

raíces dorsales de la medula espinal, lo cual provoca que el animal mantenga una posición dada. Además, la hipotonía se debe a una disminución del flujo simpático desde el LC hacia el cerebelo, este último regula el control fino de la postura y los movimientos (Noback y col. 1993, citados por Espinosa, 2000).

3.2. PROPIEDADES DE LOS FÁRMACOS AGONISTAS $\alpha 2$

Thurmon y Benson (1995), señalan que los fármacos agonistas $\alpha 2$ pueden ser administrados por vía endovenosa e intramuscular; además, se pueden administrar por vía epidural o subaracnoidea para producir analgesia regional o segmentaria (Muir y col. 2001).

Los principales representantes de los fármacos agonistas $\alpha 2$ son: xilacina, clonidina, romifidina, detomidina y medetomidina, los cuales en orden de potencia sedativa van del primero al último respectivamente. Algunos signos clínicos de sedación que pueden provocar estos fármacos son: inclinación de la cabeza, ptosis, caída del labio inferior y relajación de los músculos de la cara. Además, se puede observar en machos la relajación del músculo retractor del pene, lo cual permite al pene protuir. Sin embargo, parálisis permanente del pene no ha sido informada tras el uso de fármacos agonistas $\alpha 2$. La relajación del músculo esquelético es pronunciada y generalmente esta acompañada con una leve incoordinación propioceptiva. Sin embargo, estos fármacos en muy pocas ocasiones provocan el decúbito en equinos (Thurmon y Benson, 1995; Dugdale, 2000).

3.3. DOSIS TERAPÉUTICAS DE LOS FÁRMACOS AGONISTAS $\alpha 2$

Según Hubbell (1996) y Dugdale (2000), indican las dosis terapéuticas de los principales representantes fármacos agonistas $\alpha 2$, los que se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 1. Dosis terapéuticas de fármacos agonistas $\alpha 2$.

Xilacina	0,25-1,1 mg/kg, e.v, i.m.
Romifidina	0,025-0,1 mg/Kg, e.v, i.m.
Detomidina	0,005-0,02 mg/Kg, e.v, i.m.
Medetomidina	0,005-0,01 mg/kg, e.v, i.m.

Dugdale (2000).

3.4. EFECTOS ADVERSOS

3.4.1. Efectos cardiovasculares

La administración de fármacos agonistas $\alpha 2$ produce en el sistema cardiovascular cambios tales como bradicardia e hipotensión, razón por la cual se debe tener mucho cuidado en equinos enfermos, especialmente aquellos que estén cursando con problemas como hipotensión o cardiopatías (Thurmon y Benson, 1995).

Los tejidos periféricos poseen receptores α que se localizan en la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. Existen dos subtipos de adrenoceptores α en los vasos sanguíneos periféricos, a saber, $\alpha 1$ y $\alpha 2$, siendo estos representados en diferentes proporciones en los lechos vasculares (Ruffo y Nichols, 1988, citados por Scheinin y MacDonald, 1989).

El uso de fármacos agonistas α_2 produce en el sistema vascular periférico la contracción de arteriolas y vénulas (vasoconstricción periférica), lo cual aumenta la presión venosa central. Este aumento provoca a su vez un incremento en el retorno venoso al corazón (pre-carga), distendiendo el seno carotideo y al callado aórtico, esto activa a los baroreceptores localizados en estos sectores, generando impulsos inhibitorios de la inervación simpática (norepinefrina) y impulsos excitatorios de la inervación vagal al corazón (acetilcolina), produciendo finalmente bradicardia, hipertensión transitoria, hipotensión (England y Clarke, 1996), y disminución del gasto cardiaco en aproximadamente 30%-50% (Wagner y col. 1991; Muir y col. 2001).

Booth y McDonald (1987), señalan que al minuto post-inyección endovenosa de fármacos agonistas α_2 , produce un incremento breve de la presión arterial (hipertensión) que dura 15 a 20 minutos, debido a la vasoconstricción periférica, la cual esta directamente relacionada con la estimulación de los receptores vasculares periféricos α_2 adrenérgicos y contracción de arteriolas y vénulas periféricas. La etapa de hipertensión posteriormente se continúa con un periodo más largo de hipotensión.

La disminución de las descargas simpáticas y un aumento de las descargas parasimpáticas (tono vagal) hacia el corazón (desequilibrio simpático/parasimpático), puede iniciar una bradicardia sinusal y un bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado y rara vez producir bloqueo auriculoventricular completo o de tercer grado (Muir y col. 2001; Dugdale, 2000).

La xilacina produce un aumento de la contractibilidad cardíaca durante los primeros 10 minutos de administrado este fármaco en perros, para posteriormente disminuir (Muir y Piper, 1977). En caballos se estableció de forma indirecta que la xilacina producía una disminución de la contractibilidad cardíaca (McCashin y Gabel, 1975; Wagner y col. 1991).

3.4.2. Efectos respiratorios

Dosis altas de fármacos agonistas α_2 administrados por vía endovenosa pueden desencadenar una depresión respiratoria moderada, caracterizada por una reducción del volumen y frecuencia respiratoria, provocando una disminución del volumen respiratorio por minuto. Además, los agonistas α_2 provocan estridor laríngeo y disnea en equinos (Muir y Sams, 2002).

La ventilación alveolar disminuye muy poco, lo cual se refleja en una mínima alteración de los gases sanguíneos arteriales y del pH (Short y col. 1984). La frecuencia respiratoria disminuye, pero la ventilación por minuto se mantiene a través del aumento del volumen de flujo (Thurmon y Benson, 1995).

Hall y Clarke (1983), indican que la xilacina relaja la musculatura de las vías aéreas superiores, especialmente los del paladar blando, por esta razón se debe usar con precaución en equinos con obstrucción de las mismas.

3.4.3. Efectos endocrinos

Los fármacos agonistas α_2 reducen transitoriamente la secreción de insulina por parte del páncreas, lo cual conduce a un incremento en los niveles de glucosa en la sangre.

Este efecto está regulado por los receptores α_2 localizados en las células β del páncreas (Muir y Sams, 2002).

3.4.4. Efectos urinarios

Los fármacos agonistas α_2 promueven la diuresis mediante dos mecanismos, uno directo y el otro indirecto. El mecanismo directo que regula la diuresis se debe a una disminución de la hormona anti-diurética (vasopresina), hormona encargada de absorber sodio y agua en los túbulos renales, a fin de mantener una adecuada funcionalidad hemodinámica. En cambio, el mecanismo indirecto está regulado principalmente por una disminución de insulina, lo cual provoca un incremento de la glucosa en la sangre y también dentro de los túbulos renales, este aumento tiene un efecto osmótico dentro de los túbulos renales, ejerciendo por arrastre la pérdida de agua por parte del riñón (Hall y col. 2001). Además, la diuresis puede ocurrir tempranamente o podría prolongarse dependiendo del nivel de sedación y relajación muscular (Muir, 2002 a).

3.5. PRECAUCIONES

Sumano y Ocampo (1997), informan que un ambiente estresante durante la etapa de inducción puede evitar una sedación óptima. Estos mismos autores reportaron que la administración intra-arterial de xilacina induce convulsiones o muerte súbita. Por otra parte, se ha documentado que al dosificar con una combinación de sulfonamidas con trimetoprim más detomidina puede resultar fatal, aunque no se aclara el mecanismo de acción por el cual esto sucede.

En animales enfermos debe reducirse la dosis, debido a un riesgo importante a presentar efectos adversos (hipotensión, arritmias, bradicardia) a los fármacos agonistas α_2 . Los animales estresados pueden reaccionar en forma adversa, con ataxia exagerada, reacción violenta y agresiva, cuando se acerca alguien o se les toca (Muir y col. 2001).

Thurmon y Benson (1995), indican que en respuesta a estímulos nociceptivos y estereoceceptivos en un equino aparentemente sedado, puede provocar un retorno rápido a la conciencia y en algunos casos dirigir golpes en contra del personal. Esto sucede con más frecuencia en el periodo donde la analgesia ya ha desaparecido.

3.6. METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LOS FÁRMACOS AGONISTAS α_2

Los fármacos agonistas α_2 más comúnmente usados en medicina veterinaria son xilacina, romifidina, detomidina y medetomidina. Estos fármacos son altamente lipofílicos; tienen un alto volumen de distribución, vidas medias de eliminación entre 75 y 85 minutos y un alto clearance (entre 5 y 25 ml/kg/min), como se muestra claramente en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos para fármacos agonistas $\alpha 2$ en equinos.

Fármaco	Clarence (ml/kg/min)	Volumen de distribución (ml/kg)	T _{1/2} (min)	Cita bibliografica
Xilacina	21	2456	81	Garcia-Villar y col. 1981.
Detomidina	6.7	740	76.5	Salonen y col. 1989.

La metabolización de los fármacos agonistas $\alpha 2$ se efectúa casi completamente a nivel hepático, mediante la vía de la glucuronación y citocromo p450. La eliminación de estos fármacos del organismo es a través de las fecas y orina dentro de las primeras 24 horas de administrado (Dugdale, 2000; Elliott y Smith, 2003).

3.7. USO DE FARMACOS AGONISTAS $\alpha 2$ MEDIANTE INFUSIONES

Infusión intravenosa puede ser definida como la administración continua de una dosis de un fármaco directamente dentro de una vena. La dosis es usualmente expresada en términos de masa y tiempo (mg/min o g/hr) o masa por unidad de peso corporal por unidad de tiempo ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Muir, 2002 a).

La administración de infusiones endovenosas de fármacos agonistas $\alpha 2$ en el equino es un procedimiento nuevo que provee un nivel uniforme y estable de sedación; además, este procedimiento puede ser administrado durante y post-cirugías promoviendo el uso más equilibrado y racional de agentes inhalatorios y endovenosos en esta especie (Bettschart-Wolfensberger y col. 1998).

El uso de infusiones en los equinos provee un estado de sedación prolongando y minimización de los efectos colaterales de estos fármacos, Wilson y col. (2002) y Hainisch (2001), quienes administraron una dosis de carga de detomidina $6 \mu\text{g}/\text{kg}$, seguido por una infusión endovenosa de detomidina, encontraron que es posible realizar procedimientos quirúrgicos de pie, pero en algunas situaciones se tuvo que aportar una dosis de butorfanol ($0.05\text{-}0.1 \text{ mg}/\text{kg}$) para profundizar la analgesia. De esta manera se pudo obtener un nivel parejo de sedación y bajos grados de ataxia. Esta técnica ofrece además la posibilidad de realizar una variedad de procedimientos de diagnóstico clínico tales como: radiografías, endoscopías, laparoscopías exploratorias, biopsias y ecografías. Además según estos mismos autores, es posible realizar cirugías de corta duración utilizando esta técnica, tales como: ovario histerectomía, laparotomía con colostomía, corrección de torsión uterina, cirugías reproductivas en hembras, orquidectomía, corrección de heridas de piel, criocirugía de piel, extracción de sarcoides, abscesos y otras masas, laceraciones, hematomas escrotales, cirugías de cuello, ventriculectomía laríngea, miotomía del esternotiroideo, cirugía perianal, remoción de melanomas peri-anales, cirugía de senos nasales, manejo en boca, lavados articulares, tenotomía de extensores, desmotomía patelar.

La administración de infusiones endovenosas a dosis extremadamente bajas y una frecuencia constante provee al clínico una sedación, pérdida de la ansiedad y analgesia en los pacientes politraumatizados o en pacientes post-quirúrgicos. El efecto de las infusiones se debe a una reducción de la respuesta al estrés, mediante la modulación de las hormonas

post-traumáticas o quirúrgicas (Lamont y Tranquilli, 2002), tales como cortisol, catecolaminas, glucagón, insulina y vasopresina (Muir, 2002 b).

Los fármacos α_2 agonistas pueden ser utilizados antes y durante la anestesia general reduciendo el requerimiento de fármacos anestésicos o de otros fármacos asociados a este proceso (barbitúricos, analgésicos narcóticos y anestésicos volátiles), lo que ha contribuido a mantener una mejor estabilidad hemodinámica durante y después de la cirugía, y ha una atenuación de respuesta simpático-adrenal de estímulos dañinos provocados durante la anestesia y cirugía (Orko y col., 1987, citados por Scheinin y Macdonald, 1989).

Bettchart-Wolfensberger y col. (1999), elaboraron una infusión continua en equinos que entregó un nivel uniforme de sedación y concentraciones sostenidas de medetomidina en plasma durante 2 horas, con el objetivo de ser usada posteriormente como complemento de anestesia intravenosa total (TIVA) o en combinación con la anestesia general inhalatoria con el fin de disminuir la concentración alveolar mínima (MAC).

Bettchart-Wolfensberger y col. (2001) usaron una infusión de medetomidina durante la anestesia general inhalatoria con desflurano encontrando una disminución del MAC y muy poca variación en valores cardiopulmonares. Esta disminución del MAC se puede deber a que los agentes inhalatorios y los fármacos agonistas α_2 poseen un mecanismo acción similar al producir una hiperpolarización de las membranas neuronales por aumento en la conductancia al potasio y inhibición de la conductibilidad neuronal, lo cual podría producir sueño, analgesia y disminución de la reactividad adrenal (Rodríguez, 1999).

La administración de una infusión de detomidina puede disminuir en un 33% el MAC a base de halotano (Dunlop y col., 1991, citados por Wagner y col., 1992). Esta reducción en el MAC estaría influenciado directamente por la administración de la dosis de carga e infusión endovenosa del fármaco agonista α_2 (Bettchart-Wolfensberger y col., 2001).

Steffey y Howland (1978) citados por Bettchart-Wolfensberger y col. (1999), indican que para prolongar la anestesia quirúrgica en equinos comúnmente se hace uso de anestésicos inhalatorios. Sin embargo, estos fármacos causan en algunos casos, dependiendo de la dosis, depresión cardiorrespiratoria; esto contribuye a que existe una alta mortalidad y morbilidad asociado con la anestesia equina inhalatoria (Johnston, 1995 citado por Bettchart-Wolfensberger y col. 1999) Por esta razón recientemente se ha mostrado un considerable interés en el uso de TIVA.

Considerando lo anteriormente planteado se postularon las siguientes hipótesis:

H1: Las infusiones endovenosas de detomidina y romifidina poseen mayores efectos sedativos y analgésicos que la infusión de xilacina en equinos.

H2: Las infusiones endovenosas de detomidina y romifidina poseen mayores efectos sobre variables cardiorrespiratorias que la infusión de xilacina en equinos.

3.8. OBJETIVOS

3.8.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos sedativos y analgésicos de tres fármacos α_2 adrenérgicos administrados mediante infusión endovenosa en equinos.

3.8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar las propiedades sedativas y analgésicas de la administración endovenosa de infusiones de xilacina, romifidina y detomidina en equinos.

Determinar los cambios fisiológicos cardiorespiratorios presentes durante la administración endovenosa de infusiones de xilacina, romifidina y detomidina en equinos.

4. MATERIAL Y METODO

4.1. MATERIAL

4.1.1. Animales

Se emplearon 6 equinos mestizos, cinco hembras y un macho, con un peso de 299 ± 1.25 kg y una edad de 4 ± 0.83 años. Todos los equinos fueron examinados encontrándose clínicamente sanos.

4.1.2. Fármacos

Para el experimento se usaron 3 fármacos:

- Xilacina, 3 frascos de 20 ml, al 10%, Sedomin®. *
- Romifidina, 2 frascos de 10 ml, al 1%, Sedivet®. **
- Detomidina, 2 frascos de 5 ml al 1%, Dormosedan®. ***

4.1.3. Instrumental

Se usaron en el experimento los siguientes materiales:

- 24 Catéteres de 14 Gauges, de 13,3 cm de longitud.
- 24 Venoclisis.
- 24 Sueros ringer lactato.
- 24 Pares de guantes estériles.
- 24 Jeringas de 10 ml, más agujas estériles de 21 Gauges.
- 1 Tijera punta roma.
- 1 Fonendoscopio.
- 1 Termómetro.
- 1 Cinta métrica.
- 1 Carrete de nylon de 0,25 mm.
- 1 frasco de 5 ml, de heparina al 1:1000.
- 1 Frasco de 500 ml de povidona yodada.
- 1 Frasco de 100 ml de lidocaina, al 2 %. ****

* Laboratorio Köning, Uruguay.

** Laboratorio Boehringer Ingelheim, Mexico.

*** Laboratorio Pfizer, Finlandia.

**** Laboratorio Veterquímica, Chile.

4.2. METODO

4.2.1. Ubicación

El presente trabajo se realizó en el Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Austral de Chile y tuvo una duración de 2 meses (entre junio y julio del 2003).

4.2.2. Ambiente

Los equinos durante la totalidad de la etapa experimental fueron mantenidos en praderas naturales. Además, se suplementó con heno mixto de la zona, concentrado y agua a libre disposición.

4.2.3. Dosis inicial

Se utilizó un tercio de la dosis máxima de xilacina, romifidina y detomidina, estas dosis se administraron en el minuto 0, siendo las siguientes:

- Xilacina: 0.25 mg/kg por vía endovenosa.
- Romifidina: 20 µg/kg por vía endovenosa.
- Detomidina: 6 µg/kg por vía endovenosa.

4.2.4. Preparación de la infusión

Las infusiones que se utilizaron estaban compuestas por:

- Solución A: 500 ml de suero ringer lactato más 6,6 ml de Sedomin (1.32 mg/ml).
- Solución B: 500 ml de suero ringer lactato más 3,5 ml de Sedivet (70 µg/ml).
- Solución C: 500 ml de suero ringer lactato más 1,2 ml de Dormosedan (24 µg/ml).
- Solución D: 500 ml de suero ringer lactato.

4.2.5. Etapas del experimento

El presente experimento se dividió en dos etapas:

4.2.5.1. Etapa pre-experimental: Tuvo una duración de 10 días en la cual se identificó e individualizó a los equinos; además, con el objeto de trabajar con equinos sanos, se determinó el estado de salud mediante un examen clínico. Se obtuvieron muestras de sangre más EDTA con las cuales se realizó hemograma y perfiles bioquímicos (AST; GGT; fosfatasa alcalina y creatinina); se colectó material fecal, con el objeto de realizar un examen coproparasitario. Obtenidos los resultados de laboratorio y clínicos, fueron elegidos los equinos clínicamente sanos.

4.2.5.2. Etapa experimental

4.2.5.2.1. Preparación de los animales: los equinos se mantuvieron en condiciones de reposo, con un ayuno de 12 horas previo a la realización del experimento, manteniéndose solamente con agua a libre discreción. Minutos antes del inicio del experimento, se depiló un área de 5x5 centímetros a nivel del tercio medio del surco yugular izquierdo, posteriormente se desinfectó con un algodón empapado de polividona el área depilada y se inyectó 1 ml de lidocaina en el tejido subcutáneo en cualquier punto por donde se proyecta la yugular izquierda. Transcurridos 5 minutos se desinfectó la zona con alcohol y luego

con polividona yodada. Inmediatamente se introdujo el catéter en forma estéril en el mismo punto donde se administró la lidocaina, se fijó el catéter a la piel mediante una sutura simple y se lavó con 2 ml de heparina.

Una vez canulados los equinos ingresaron al brete para monitorear las variables sedativas, analgésicas y cardiorespiratorias. De esta manera el experimento propiamente tal se dividió a su vez en tres periodos.

4.2.5.2.2. Periodo pre-sedativo tiene su inicio en el minuto -20 y su término es en el minuto -10. Además el minuto -10 se considero como el valor basal para este experimento.

4.2.5.2.3. Periodo sedativo: tiene su inicio en el minuto 0 y su término es en el minuto 120. En el minuto 0 se administró la dosis inicial seguida por la infusión endovenosa. En el minuto 120 se suspendió la infusión endovenosa.

4.2.5.2.4. Periodo post-sedativo: tiene su inicio en el minuto 125 y su término es en el minuto 135.

4.2.6. Tratamientos farmacológicos

Se utilizaron cuatro grupos experimentales, los cuales estuvieron compuestos por los mismos 6 equinos y cada uno de los grupos fue sometido a los siguientes tratamientos:

Tratamiento xilacina: se administró en el minuto 0 una dosis inicial de 0.25 mg/kg/ev de xilacina, seguido por 12 ml/min de la solución A desde el minuto 0 hasta el minuto 10 y 3 ml/min de la solución A desde el minuto 11 hasta el minuto 120.

Tratamiento romifidina: se administró en el minuto 0 una dosis inicial de de 20 µg/kg/ev de romifidina, seguido por 12 ml/min de la solución B desde el minuto 0 hasta el minuto 10 y 3 ml/min de la solución B desde el minuto 11 hasta el minuto 120.

Tratamiento detomidina: se administró en el minuto 0 una dosis de inicial de 6 µg/kg/ev de detomidina, seguido por 12 ml/min de la solución C desde el minuto 0 hasta el minuto 10 y 3 ml/min de la solución C desde el minuto 11 hasta el minuto 120.

Tratamiento control: se administró en el minuto 0 una dosis inicial de 0.0025 ml/Kg/ev de suero ringer lactato, seguido por 12 ml/min de la solución D desde el minuto 0 hasta el minuto 10 y 3 ml/min de la solución D desde el minuto 11 hasta el minuto 120.

Entre cada uno de los tratamientos anteriormente planteados, existió una semana de reposo con el fin de que los equinos metabolicen y eliminen el fármaco y este no interactúe con el siguiente tratamiento.

En caso de producirse una sedación muy profunda durante el periodo sedativo, que pudo ser considerada peligrosa para el equino o los operarios, se suspendería la infusión inmediatamente.

4.2.7. Variables a analizar

Las variables descritas a continuación fueron monitoreadas en los minutos -20, -10, 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 125, 130 y 135 y fueron anexadas en la ficha clínica (Anexo 1). Las variables se registraron en el siguiente orden:

4.2.7.1. Variables sedativas y analgésicas

4.2.7.1.1. Altura de la cabeza: es aquella altura en centímetros existente desde el mentón al suelo.

4.2.7.1.2. Distancia entre orejas: es la distancia en centímetros entre las dos puntas de las orejas.

A fin de uniformar las variables altura de la cabeza y distancia entre orejas, fueron expresadas en porcentaje. Para este fin el tratamiento control fue considerado como el 100%. De este cálculo fueron creados los gráficos 1 y 2.

4.2.7.1.3. Sedación: es la disminución de la respuesta frente a estímulos auditivos y táctiles que se detallan a continuación. Los estímulos auditivos fueron, aplaudir con las manos detrás y adelante del equino infundido, golpes en las barandas del brete con un objeto metálico y movimiento del clínico alrededor del equino. Los estímulos táctiles fueron, pasar con la punta de un lápiz a través del rodete coronario y apretar con una pinza diente de ratón en la región de la rodilla, codo y zona perianal. Para obtener una categorización del nivel de sedación, se uso una escala subjetiva que se muestra en el Anexo 2.

4.2.7.1.4. Ataxia: es la posición espacial y distribución inadecuada del peso del cuerpo en los cuatro miembros, además se asocia con la asimetría de la grupa, dirección de la columna vertebral y apoyo del cuerpo en las barandas del brete. Para obtener una categorización del nivel de ataxia, se uso una escala subjetiva que se muestra en el Anexo 3.

4.2.7.1.5. Analgesia: es la ausencia de respuesta motriz frente a los estímulos táctiles, los cuales se detallan a continuación. Pasar con la punta de un lápiz a través del rodete coronario y apretar con una pinza diente de ratón en la región de la rodilla, codo y zona perianal. Para obtener una categorización del nivel de analgesia, se uso una escala subjetiva que se muestra en el Anexo 4.

4.2.7.2. Variables fisiológicas

4.2.7.2.1. Frecuencia cardíaca: es la cantidad de latidos por minuto que se contaron en el área de auscultación cardíaca izquierda.

4.2.7.2.2. Frecuencia respiratoria: es la cantidad de ciclos por minuto que se contaron al auscultar la traquea en su tercio medio.

4.2.7.2.3. Temperatura: son los grados celsius registrado por un termómetro clínico.

4.2.7.2.4. Efectos colaterales: fueron todos aquellos eventos que estuvieron fuera de lo normal para la especie (arritmias, soplos, aumento de la frecuencia de micción, taquipnea, estridor nasal, edema nasal, piloerección y sudoración).

Con el objetivo de mantener al equino tranquilo y evitar reflejos visuales cuando se les provocó los estímulos auditivos y táctiles, se le taparon los dos ojos con una toalla desde el minuto 0 hasta el minuto 135.

4.2.8. Análisis Estadístico

Se utilizó un diseño completamente aleatorio con 4 repeticiones correspondientes a cada tratamiento farmacológico.

Los datos fueron incorporados a una planilla de Microsoft Excel para ser posteriormente tabulados en el programa estadístico SPSS 8.0

Los datos con distribución paramétrica fueron expresados en promedio y error estándar. En cambio los datos con distribución no paramétrica fueron expresados en mediana y rango intercuartil.

La normalidad de la distribución de los datos se midió utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov y la homocasticidad de las varianzas entre cada uno de los tratamientos fue evaluada mediante el test de Levene. La variabilidad existente entre tratamientos y dentro de los tratamientos se evaluó mediante análisis de varianza (ANOVA).

Posteriormente las variables fueron analizadas mediante métodos paramétricos, tales como el test de Tukey y el test de Dunnett C. Además, se utilizaron métodos no paramétricos como es el caso de el test de Kruskal-Wallis, además para ambos casos se utilizó un nivel de confianza del 95%.

Se elaboraron los gráficos y tablas en Microsoft Excel para ser posteriormente presentados en los resultados de este experimento.

5. RESULTADOS

El presente experimento evaluó la respuesta analgésica, sedativa y farmacológica de diferentes infusiones endovenosas de fármacos agonistas α_2 en equinos. Las variables a medir fueron analgésicas, sedativas (descenso de cabeza, apertura de orejas, ataxia, sedación y analgesia), y variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura), como también los efectos colaterales que pudieron ser encontrados durante la administración de estos fármacos (arritmias, soplos, aumento de la frecuencia de micción, edemas nasales y estridores nasales).

5.1. EFECTO SOBRE VARIABLES SEDATIVAS Y ANALGESICAS

5.1.1. Descenso de la cabeza

El valor basal de la distancia entre el mentón y el suelo en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina fue de 112 ± 1.4 cm, 111.8 ± 2.3 cm y de 114.3 ± 3 cm respectivamente.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos xilacina y romifidina presentaron una disminución de la distancia entre el mentón y el suelo de forma significativa ($p < 0.05$) con respecto al tratamiento control. La mínima distancia entre el mentón y el suelo para ambos tratamientos fue en el minuto 15, con valores de 34.5 ± 6.3 cm y 41.8 ± 6.5 cm respectivamente, lo cual representó una disminución significativa ($p < 0.05$) de esta distancia de un 69.2% y de un 62.6% respectivamente, con respecto al valor basal (Gráfico 1).

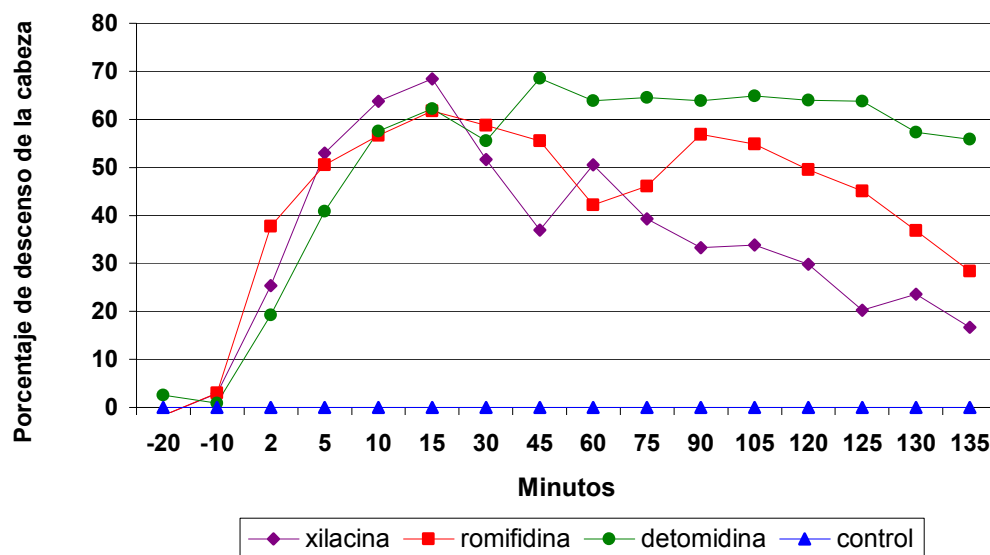


Gráfico 1. Efecto sobre la posición de la cabeza tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Por su parte, el tratamiento detomidina presentó una disminución significativa ($p < 0.05$) la distancia entre el mentón y el suelo con respecto al tratamiento control, desde el minuto 2 hasta el minuto 45. La mínima distancia entre el mentón y el suelo para el tratamiento detomidina, fue en el minuto 45, con un valor de 35.3 ± 4 cm, lo cual significó una disminución significativa ($p < 0.05$) de un 69.1% con respecto al valor basal, como se muestra el gráfico 1.

Posterior a la mínima distancia entre el mentón y el suelo, los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina registraron un aumento significativo ($p < 0.05$) de esta distancia con respecto al tratamiento control. Este aumento fue significativo hasta el minuto 135 para el tratamiento detomidina y hasta el minuto 130 para los tratamientos xilacina y romifidina, como se muestra en el anexo 5.

Al término de la infusión los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron una distancia entre el mentón y el suelo de 78.8 ± 8.3 cm, 56.7 ± 7.5 cm y 40.5 ± 5.8 cm respectivamente, esto constituyó un aumento de un 38%, 12% y de un 4% respectivamente, con respecto a la mínima distancia entre el mentón y el suelo de cada uno de los tratamientos.

Los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina mantuvieron la cabeza por debajo un 50% del porcentaje de disminución durante 25, 55 y 125 minutos respectivamente. Esta mantención por debajo del 50%, se observó durante un periodo que va desde el minuto 5 hasta el minuto 30 para el tratamiento xilacina; desde el minuto 5 hasta el minuto 45 y posteriormente desde el minuto 90 hasta el minuto 105 para el tratamiento romifidina y desde el minuto 10 hasta el minuto 135 para el tratamiento detomidina, como se muestra en el gráfico 1.

Al efectuar comparaciones múltiples entre los tratamientos xilacina y detomidina se establecieron diferencias significativas ($p < 0.05$) en el periodo que va desde el minuto 90 hasta el minuto 135, en donde el tratamiento xilacina registró valores significativamente más altos de la distancia entre el mentón y el suelo que los observados para el tratamiento detomidina (Anexo 5).

5.1.2. Distancia entre orejas

El valor basal de la distancia entre orejas de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina fue de 23.5 ± 1.3 cm, 23.7 ± 1.4 cm y de 23.2 ± 1.2 cm respectivamente.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina registraron un aumento significativo ($p < 0.05$) de la distancia entre orejas con respecto al tratamiento control. La máxima distancia entre orejas en los tratamientos xilacina y detomidina fue en el minuto 10, con valores de 30.3 ± 1.2 cm y 31.7 ± 1.2 cm respectivamente, esto representó un aumento no significativo ($p > 0.05$) de la distancia entre orejas de un 29% y de un 36.6% respectivamente, con respecto al valor basal. En cambio el tratamiento romifidina registró la máxima distancia entre orejas en el minuto 15, con un valor de 30.5 ± 1.1 cm, representando un aumento no significativo ($p > 0.05$) de la distancia entre orejas de un 28.6% con respecto al valor basal, como se muestra en el anexo 6 y el gráfico 2.

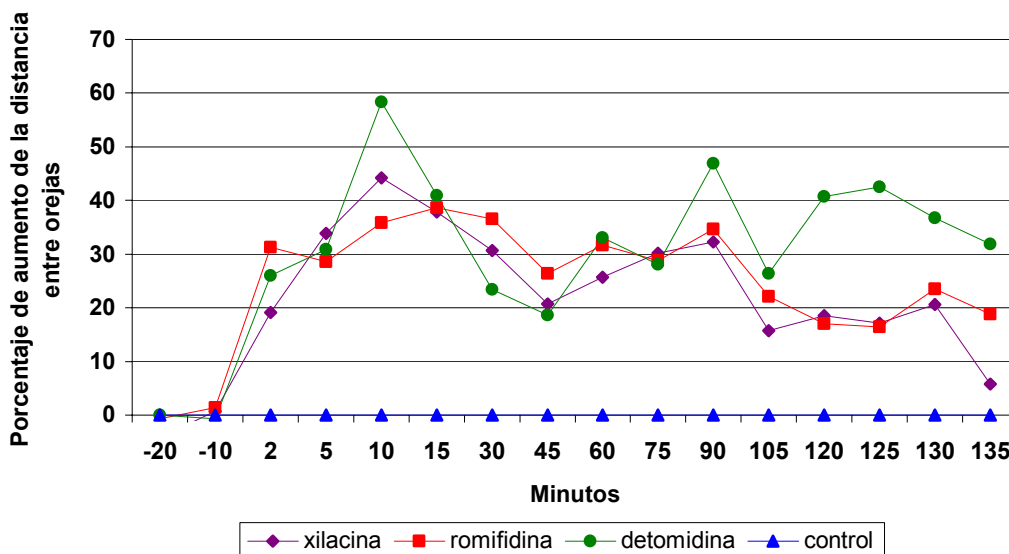


Gráfico 2. Efecto sobre la distancia entre las orejas tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Posterior a la máxima distancia entre orejas, los tratamientos xilacina y romifidina presentaron una disminución significativa ($p < 0.05$) de esta distancia hasta el minuto 105 con respecto al grupo control.

Por su parte, el tratamiento detomidina presentó una disminución significativa ($p < 0.05$) de la distancia entre orejas hasta el minuto 45, con respecto al tratamiento control. Posteriormente, se observó un aumento significativo ($p < 0.05$) de la distancia entre orejas, encontrándose en el minuto 90 un segundo aumento de esta distancia como se muestra en el gráfico 2. Posterior a este segundo evento, la distancia entre orejas del tratamiento detomidina presentó una disminución significativa ($p < 0.05$) con respecto al tratamiento control hasta el término del experimento.

Al término de la infusión los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron una distancia entre orejas de 26.6 ± 1.1 cm, 26.3 ± 1.6 cm y 31.7 ± 1.4 cm respectivamente, esto constituyó una disminución de un 26%, 21% y de un 17% respectivamente, con respecto a la máxima distancia entre orejas de cada uno de los tratamientos.

Al efectuar comparaciones entre los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no se establecieron diferencias significativas ($p > 0.05$) a través del tiempo.

5.1.3. Ataxia

En el periodo pre-sedativo los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no mostraron signos de ataxia, asignándosele a cada uno de estos tratamientos un valor basal de 0 puntos.

Los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina mostraron signos de ataxia a los pocos minutos de iniciada la infusión, tales como: apoyo del cuerpo sobre las barandas del brete, descanso del cuerpo sobre tres miembros, flexión de miembros anteriores, asimetría de grupa, curvatura de la columna vertebral y en muy pocos casos cruzamiento de miembros posteriores.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos xilacina y detomidina presentaron un aumento significativo ($p < 0.05$) del puntaje de ataxia con respecto al tratamiento control, de esta manera, se estableció para el tratamiento xilacina el máximo puntaje de ataxia en el minuto 5, con un valor de 2 puntos, en cambio el tratamiento detomidina presentó el máximo puntaje de ataxia en el minuto 10, con un valor de 2 puntos. Con respecto al tratamiento romifidina, se observó un aumento no significativo ($p > 0.05$) del puntaje de ataxia, desde el minuto 2 hasta el minuto 15, encontrándose en el minuto 15 el máximo puntaje de ataxia, con un valor de 1.5 puntos como se muestra en el gráfico 3 y anexo 7.

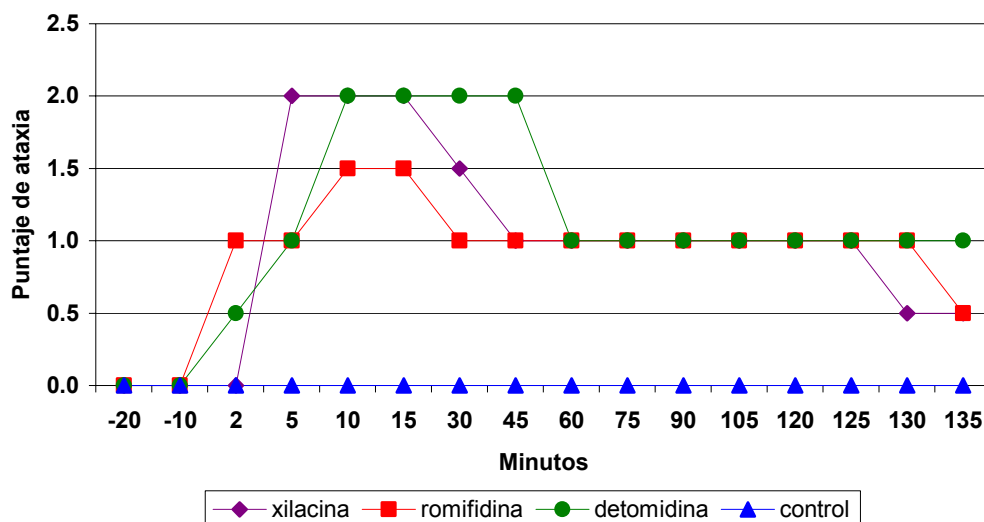


Gráfico 3. Efecto sobre el puntaje de ataxia tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Posterior al máximo puntaje de ataxia, los tratamientos xilacina y detomidina presentaron una disminución significativa ($p < 0.05$) del puntaje hasta el minuto 75 y minuto 135 respectivamente, con respecto al tratamiento control.

Al término de la infusión los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron un puntaje de ataxia de 1 punto, esto constituyó una disminución de un 50% para los tratamientos xilacina y detomidina, y de un 33.3% para el tratamiento romifidina, con respecto al máximo puntaje de ataxia de cada uno de los tratamientos.

Al efectuar comparaciones entre los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no se establecieron diferencias significativas ($p > 0.05$) a través del tiempo

5.1.4. Sedación

En el periodo pre-sedativo los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no mostraron signos de sedación, asignándosele a cada uno de estos tratamientos un valor basal de 0 puntos.

Los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina presentaron post-administración de la infusión endovenosa signos de sedación, tales como: pérdida de la atención al medio (estímulos auditivos), descenso de la cabeza, aumento de la distancia entre orejas y descenso del labio inferior.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos romifidina y detomidina presentaron un aumento significativo ($p < 0.05$) del puntaje de sedación con respecto al tratamiento control. Este aumento registró el máximo puntaje de sedación en los tratamientos romifidina y detomidina en los minutos 30 y 10 respectivamente, con valores de 2.5 puntos y 3 puntos respectivamente, como se muestra en el gráfico 4.

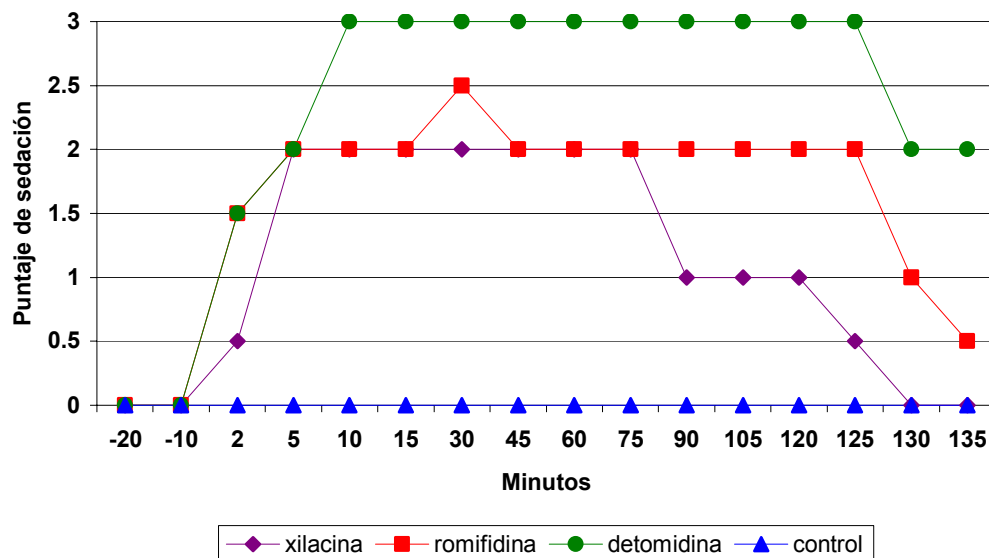


Gráfico 4. Efecto sobre el puntaje de sedación tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Posterior al máximo puntaje de sedación los tratamientos romifidina y detomidina presentaron una disminución significativa ($p < 0.05$) del puntaje hasta los minutos 105 y 135 respectivamente. Por su parte, el tratamiento xilacina registró un aumento no significativo ($p > 0.05$) del puntaje de sedación con respecto al tratamiento control, este aumento tuvo su máximo puntaje en el minuto 30, con un valor de 2 puntos. Posteriormente este tratamiento registró una disminución no significativa ($p > 0.05$) del puntaje hasta el minuto 135 con respecto al tratamiento control.

Los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron puntajes de sedación superiores a los 2 puntos durante 5, 40 y 130 minutos respectivamente.

Al término de la infusión los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron un puntaje de sedación de 1 punto, 2 puntos y 3 puntos respectivamente, esto constituyó una disminución de un 50%, 20% y de un 0% respectivamente, con respecto al máximo puntaje de sedación de cada uno de los tratamientos.

Al realizar comparaciones entre tratamientos, se determinaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el tratamiento xilacina y el tratamiento detomidina desde el minuto 120 hasta el minuto 130, como se muestra en el anexo 8.

Durante el periodo sedativo y post-sedativo el tratamiento xilacina obtuvo puntajes de sedación más bajos al compararlo con los puntajes de los tratamientos romifidina y detomidina, como se muestra en el gráfico 4.

5.1.5. Analgesia

En el periodo pre-sedativo los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no mostraron signos de analgesia, asignándosele a cada uno de estos tratamientos un valor basal de 0 puntos.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos romifidina y detomidina presentaron un aumento significativo ($p < 0.05$) del puntaje de analgesia con respecto al tratamiento control. Este aumento tuvo su máximo puntaje para el tratamiento romifidina en el minuto 5, con un valor de 2 puntos, en cambio el tratamiento detomidina el puntaje máximo fue en el minuto 10, con un valor de 2 puntos.

Posterior al máximo puntaje de analgesia, los tratamientos romifidina y detomidina registraron una disminución significativa ($p < 0.05$) del puntaje hasta el minuto 60 y minuto 135 respectivamente (Anexo 9).

Por su parte, el tratamiento xilacina registró un aumento no significativo ($p > 0.05$) del puntaje de analgesia con respecto al tratamiento control. El máximo puntaje de analgesia para este tratamiento fue en el minuto 15, con un valor de 1.5 puntos. Posteriormente este tratamiento registró una disminución no significativa ($p > 0.05$) del puntaje hasta el minuto 135 con respecto al tratamiento control.

Durante el periodo sedativo y post-sedativo el tratamiento xilacina obtuvo puntajes de analgesia más bajos al compararlos con los puntajes de los tratamientos romifidina y detomidina, como se muestra en el gráfico 5.

Los tratamientos romifidina y detomidina obtuvieron puntajes de analgesia superiores a los 2 puntos durante 15 y 35 minutos respectivamente.

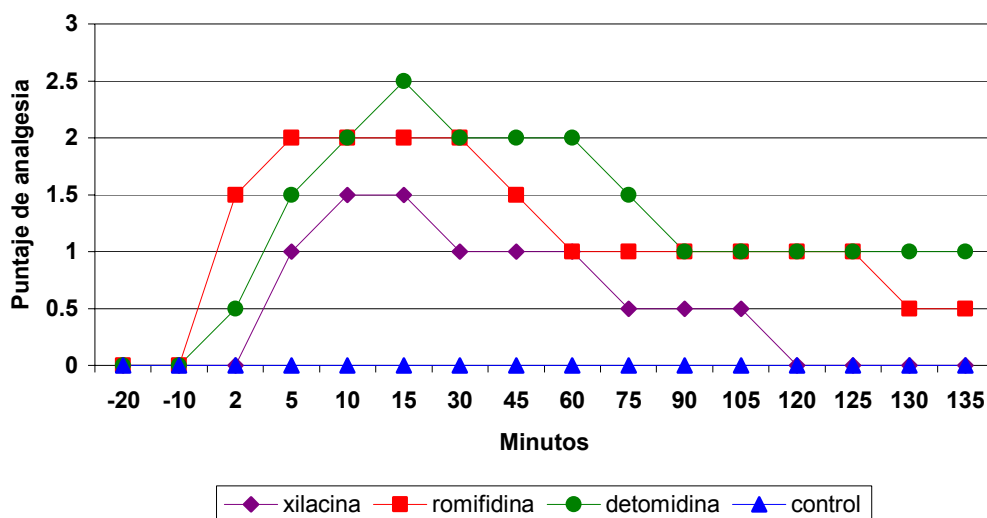


Gráfico 5. Efecto sobre el puntaje de analgesia tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Al término de la infusión los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron un puntaje de analgesia de 0 puntos, 1 puntos y 1 puntos respectivamente, esto constituyó una disminución de un 100%, 50% y de un 50% respectivamente, con respecto al máximo puntaje de analgesia de cada uno de los tratamientos.

Al realizar comparaciones entre tratamientos, se determinaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el tratamiento xilacina y el tratamiento detomidina desde el minuto 125 hasta el minuto 130, como se muestra en el anexo 9.

5.2. EFECTOS SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.2.1. Frecuencia cardíaca

En el periodo pre-sedativo la frecuencia cardíaca de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina disminuyó de forma no significativa ($p > 0.05$) con respecto al tratamiento control (anexo 10).

El valor basal de frecuencia cardíaca de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina fue de 43 ± 2.5 lat/min, 39.3 ± 2.3 lat/min y de 45 ± 3.6 lat/min respectivamente.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina presentaron una disminución significativa ($p < 0.05$) de la frecuencia cardíaca con respecto al tratamiento control, es así, como los tratamientos romifidina y detomidina registraron la mínima frecuencia cardíaca en el minuto 2, con valores de 25.3 ± 1 lat/min y de 29 ± 2.9 lat/min respectivamente, lo cual constituyó para ambos tratamientos una disminución significativa ($p < 0.05$) de la frecuencia cardíaca de un 35.5% con respecto al valor basal. En cambio, el tratamiento xilacina presentó una disminución significativa

($p < 0.05$) de la frecuencia cardíaca a partir del minuto 5 y posteriormente continuo disminuyendo hasta el minuto 15. En el minuto 15, el tratamiento xilacina registró la mínima frecuencia cardíaca, con un valor de 31.3 ± 3.2 lat/min, lo cual representó una disminución de la frecuencia cardíaca de un 27.2% con respecto al valor basal (gráfico 6 y anexo 10).

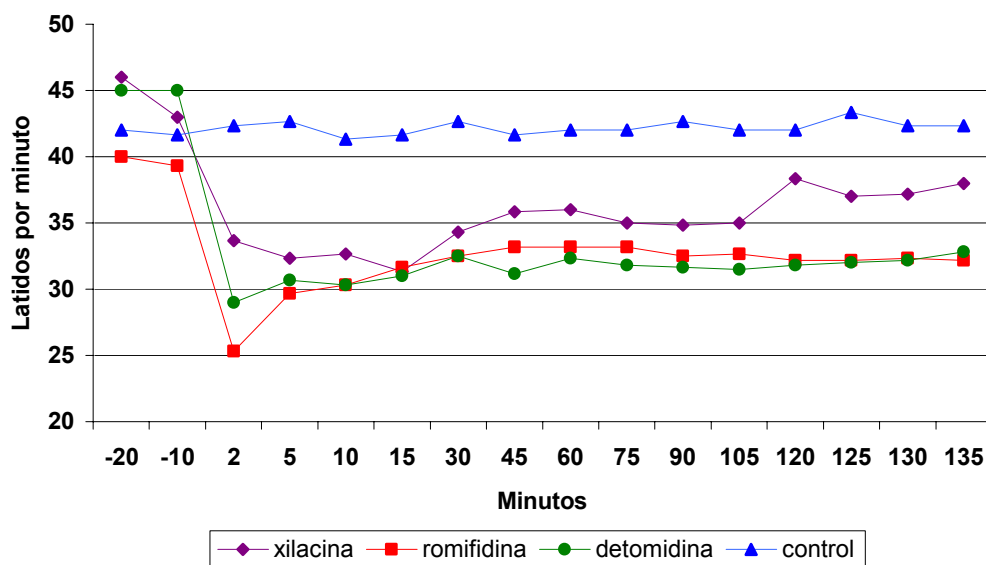


Gráfico 6. Efecto sobre la frecuencia cardíaca tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Posterior a la mínima frecuencia cardíaca, el tratamiento xilacina presentó un aumento significativo ($p < 0.05$) de los lat/min hasta el minuto 30 con respecto al tratamiento control. Por su parte, los tratamientos romifidina y detomidina posterior a la mínima frecuencia cardíaca registraron un aumento significativo ($p < 0.05$) lat/min hasta el minuto 135 con respecto al tratamiento control, como se muestra el anexo 10.

Al término de la infusión los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina obtuvieron una frecuencia cardíaca de 38.3 ± 1.8 lat/min, 32.2 ± 1.4 lat/min y 31.8 ± 1.8 lat/min respectivamente, esto constituyó un aumento de un 22.3%, 27.2% y de un 9.6% respectivamente, con respecto a la mínima frecuencia cardíaca de cada uno de los tratamientos.

Al efectuar comparaciones entre los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no se establecieron diferencias significativas ($p > 0.05$) a través del tiempo.

5.2.2. Frecuencia respiratoria

El valor basal de frecuencia respiratoria de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina fue de 19.4 ± 2.2 cl/min, 17.3 ± 2.2 cl/min y de 14.7 ± 1.3 cl/min respectivamente.

Post-administración de la infusión endovenosa los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina registraron una disminución no significativa ($p>0.05$) de la frecuencia respiratoria con respecto al tratamiento control. La frecuencia respiratoria del tratamiento xilacina disminuyó de forma no significativa ($p>0.05$) con respecto al tratamiento control desde el minuto 2 hasta el minuto 90. En el minuto 90, el tratamiento xilacina presentó la mínima frecuencia respiratoria, con un valor de 9.6 ± 0.7 cl/min, constituyendo una disminución no significativa ($p>0.05$) de un 50.5% de la frecuencia respiratoria con respecto al valor basal. Posterior a la mínima frecuencia respiratoria se observó un aumento progresivo de los cl/min hasta el término del experimento, este aumento se comportó de forma no significativa ($p>0.05$) (Gráfico 7 y Anexo 11).

Los tratamientos romifidina y detomidina durante el periodo sedativo registraron una disminución no significativa ($p>0.05$) de la frecuencia respiratoria con respecto al tratamiento control. La frecuencia respiratoria disminuyó hasta el minuto 2 y 15 respectivamente, con valores de 12 ± 1.5 cl/min y 12 ± 0.9 cl/min respectivamente. Estos valores constituyeron una disminución de la frecuencia respiratoria de un 30.6% y de un 18.4% respectivamente, con respecto al valor basal. Posteriormente la frecuencia respiratoria de los tratamientos romifidina y detomidina aumentó de forma no significativa ($p>0.05$) hasta el minuto 30 con respecto al tratamiento control, como se muestra en el gráfico 7.

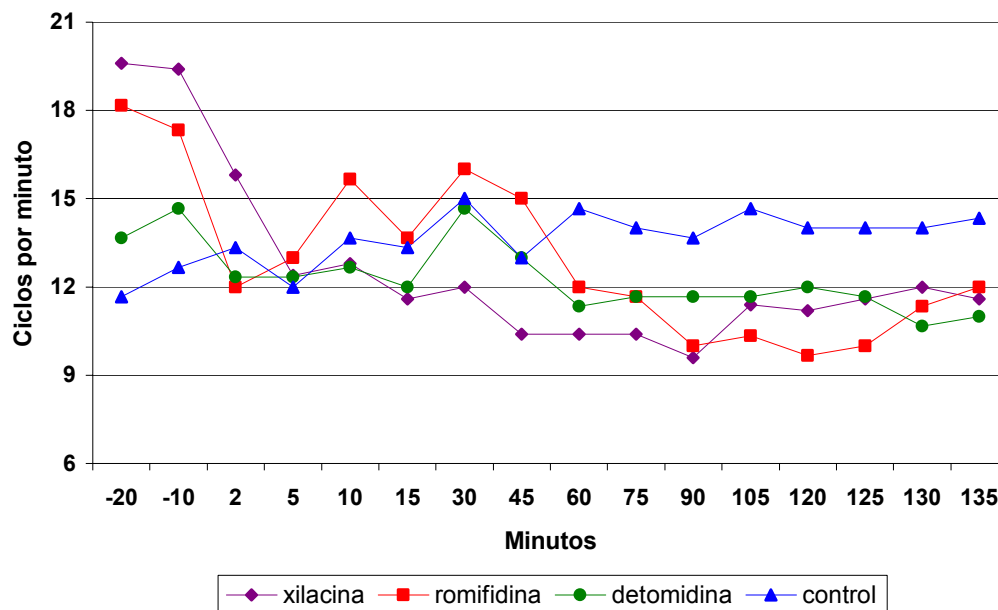


Gráfico 7. Efecto sobre la frecuencia respiratoria tras la administración de infusiones endovenosas de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Posterior al minuto 30, los tratamientos romifidina y detomidina registraron nuevamente una disminución no significativa ($p>0.05$) de la frecuencia respiratoria hasta el minuto 120 y 130 respectivamente, con valores de 9.7 ± 1.0 cl/min y 10.7 ± 0.7 cl/min respectivamente, constituyendo una disminución de un 44% y de un 27% respectivamente,

además, estos valores representaron la mínima frecuencia respiratoria de estos dos tratamientos a lo largo del experimento (Anexo 11).

Uno de los equinos que formaba parte del tratamiento xilacina presentó taquipnea, razón por la cual no fue ingresado dentro de los análisis estadísticos y tampoco dentro del gráfico 7.

Al término de la infusión el tratamiento xilacina obtuvo una frecuencia respiratoria de 11.2 ± 0.4 cl/min, constituyendo un aumento 17%, con respecto a la mínima frecuencia respiratoria este tratamiento.

5.2.3. Temperatura

Los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina no presentaron diferencias significativas ($p>0.05$) con respecto al control durante todo el experimento.

El valor basal de temperatura de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina fue de 37.7 ± 0.2 C°, 37.5 ± 0.3 C° y de 37.8 ± 0.2 C° respectivamente.

Los tratamientos xilacina y detomidina presentaron post-administración de la infusión un aumento de la temperatura de forma no significativa ($p>0.05$), desde el minuto 2 hasta el minuto 30. En el minuto 30, los tratamientos xilacina y detomidina presentaron la máxima temperatura, con valores de 38.1 C° y 37.9 C° respectivamente, constituyendo un aumento de 1% y de un 0.2% respectivamente, posteriormente la temperatura comenzó a disminuir progresivamente hasta el término del experimento de forma no significativa ($p>0.05$) como se muestra en el anexo 12 y gráfico 8.

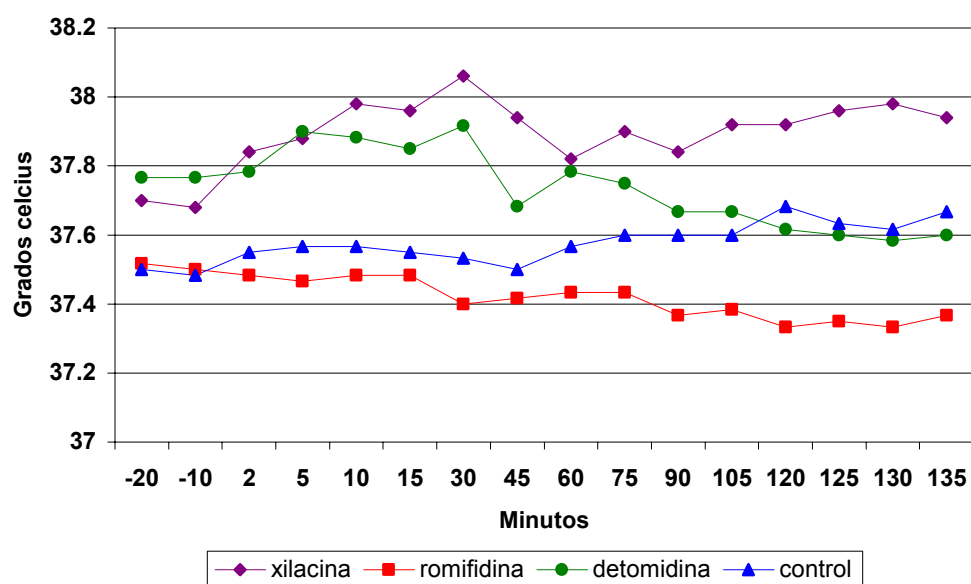


Gráfico 8. Efecto sobre la temperatura tras la administración de infusiones de xilacina, romifidina, detomidina y control en equinos (n=6).

Post-administración de la infusión el tratamiento romifidina registró una disminución de la temperatura de forma no significativa ($p>0.05$) hasta el término del experimento, con respecto al grupo control.

Al término de la infusión los tratamientos xilacina y detomidina obtuvieron una temperatura de 37.9 ± 0.2 C° y 37.6 ± 0.2 C° respectivamente, esto constituyó una disminución de un 0.5% y en un 0.8% respectivamente, con respecto a la máxima temperatura de cada uno de los tratamientos.

5.3. EFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales cardiacos que se encontraron a la auscultación cardíaca fueron arritmias y soplos sistólicos (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos colaterales en equinos infundidos con de xilacina, romifidina o detomidina.

Efecto colateral	Xilacina	Romifidina	Detomidina
Micción	4	5	4
Edema nasal	1	2	2
Estridor nasal	0	1	1
Taquipnea	1	0	0
Soplo sistólico	0	1	2
Arritmia	1	5	2
Piloerección	1	0	0

Los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina presentaron arritmias cardíacas, las cuales se registraron desde el minuto 2 hasta el minuto 10; en cambio los soplos, que fueron de tipo sistólico, se encontraron solo en los equinos infundidos con romifidina y detomidina, registrándose su presencia desde el minuto 10 hasta el minuto 30.

Los efectos colaterales respiratorios encontrados a la auscultación del tracto respiratorio fueron aumento de la profundidad inspiratoria, edema nasal, asociados en algunas ocasiones a estridores nasales; además se encontró taquipnea en uno de los equinos infundidos con xilacina, con una frecuencia respiratoria de 76 cl/min en el minuto 2, para posteriormente disminuir la frecuencia respiratoria a 32 cl/min en el minuto 30. Conjuntamente, se observó la presencia de sudoración y piloerección.

Se observó un aumento de la frecuencia de micción, lo cual se manifestó en una o varias ocasiones durante el transcurso del experimento.

Posterior a la administración de la dosis inicial e infusión, se produjo micción en los animales de los tres tratamientos farmacológicos. Los equinos infundidos con xilacina, romifidina y detomidina presentaron el primer suceso de micción en un tiempo promedio de 90.7 ± 26.8 minutos, 93.2 ± 24.4 minutos y 98.3 ± 17.8 minutos respectivamente.

6. DISCUSIÓN

6.1. VARIABLES SEDATIVAS Y ANALGESICAS

6.1.1. Descenso de cabeza

El descenso rápido de la cabeza posterior a la administración de las infusiones de xilacina, romifidina y detomidina, coincide con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984), England y col. (1992), Hamm y col. (1995) y por Freeman y England (2001), quienes utilizaron el mismo método de evaluación después de administrar los fármacos agonistas α_2 en forma de bolo endovenoso.

Los resultados de este experimento indican que los tratamientos xilacina y romifidina presentan antes el valor mínimo de descenso de la cabeza que el tratamiento detomidina (Gráfico 1), sugiriendo que la dosis inicial y la infusión a frecuencia de 12 ml/min de xilacina o romifidina, produce en los minutos iniciales una rápida pérdida de la postura de la cabeza y movimientos del cuerpo, esto según Noback y col. (1993), citado por Espinosa, (2000) se debe posiblemente a una depresión sobre el LC, el cual envía estímulos hacia el cerebelo. Sin embargo, los tratamientos xilacina y detomidina presentaron porcentajes de disminución de la cabeza mayores que el tratamiento romifidina, demostrando de alguna manera, que la administración de romifidina mediante infusión, concede una mayor estabilidad para procedimientos quirúrgicos o clínicos que requieran que el equino se encuentre de pie.

Los mínimos valores de descenso de la cabeza expresados en porcentaje para los tratamientos xilacina y detomidina de un 69.2% y un 69.1%, se pueden comparar con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984), quienes al administrar xilacina (1.1mg/kg) y detomidina (5 μ g/kg) en forma de bolo endovenoso obtuvieron valores de descenso de la cabeza de un 47% y un 13% respectivamente, lo cual sugiere que la administración conjunta tanto de una dosis inicial e infusión a frecuencia de 12 ml/min de estos fármacos, provoca una mayor disminución de la distancia entre el mentón y el suelo que el uso individual de un bolo endovenoso en equinos.

En cambio, el tratamiento romifidina presentó un mínimo valor de descenso de la cabeza de un 62.6%, lo cual se puede comparar con lo encontrado por Espinosa (2000), quien reportó un descenso de la cabeza de un 80% en equinos a los cuales se les administró una dosis alta de romifidina (80 μ g/kg) en forma de bolo endovenoso, esto demuestra que la infusión de romifidina produce un menor descenso de la cabeza, asociado a una mayor estabilidad propioceptiva.

Entre el valor mínimo de la distancia entre el mentón y el suelo y el término de la infusión se pudo observar en los tres tratamientos un aumento de esta distancia expresada en porcentaje, es así como, el tratamiento xilacina presentó un aumento de esta distancia en un 38%, en comparación a los tratamientos romifidina y detomidina que presentaron un aumento de un 12% y de un 4% respectivamente, sugiriendo que las administración de la

infusión de romifidina y detomidina a una frecuencia de 3 ml/min ofrece una sedación continua y mantenida en equinos.

Los valores continuos de descenso de la cabeza por debajo del 50%, en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, reflejan un periodo sedativo de 25, 55 y 125 minutos para cada tratamiento respectivamente (Gráfico 1), esto concuerda con Bettschart-Wolfensberger y col. (1999), quienes elaboraron una infusión endovenosa de medetomidina, tomando como parámetro sedativo la mantención de la cabeza de los equinos por debajo del 50% del valor inicial. La mantención continua de este periodo sedativo en el tratamiento romifidina y detomidina se logra mediante una frecuencia de infusión de 3 ml/min, en cambio el tratamiento xilacina no provee un periodo de suficiente sedación a lo largo del experimento, esta diferencia de sedación de xilacina coincide con Taylor y Clarke (1999), quienes establecieron que la sedación superficial con fármacos agonistas α_2 mediante bolo endovenoso, se debe usar con precaución en equinos de carácter indócil o en las cuales se necesite de una sedación profunda y prolongada. Con respecto a lo anterior, se estableció que los tratamientos romifidina y detomidina presentaron niveles de sedación más prolongados, profundos y menos variables que el tratamiento xilacina.

De las diferencias significativas encontradas entre el tratamiento xilacina y detomidina, desde el minuto 90 hasta el minuto 135 (Anexo 5), se puede indicar que la frecuencia de infusión de xilacina es insuficiente para mantener la distancia entre el mentón y el suelo con valores similares a detomidina.

6.1.2. Distancia entre orejas

El aumento significativo ($p < 0.05$) de la apertura entre orejas en los equinos de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina coinciden con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984), England y col. (1992), Hamm y col. (1995) y Freeman y England (2001), quienes utilizaron fármacos agonistas α_2 en forma de bolo endovenoso.

Los valores máximos de distancia entre orejas fueron similares en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, lo que supone similares niveles de sedación. Además, entre el valor máximo de la apertura entre orejas y el término de la infusión se observó en los tres tratamientos una disminución similar de la distancia entre orejas, sugiriendo que existe una pérdida de la sedación en igual magnitud para los tres tratamientos farmacológicos.

Sumado a lo anterior y a la gran variabilidad de los valores promedio dentro de cada tratamiento durante el experimento, se piensa que es difícil comparar mediante este signo algún nivel de sedación entre los diferentes tratamientos. Esto concuerda con los resultados de Freeman y England (2001), los cuales compararon entre romifidina (80, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y detomidina (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en forma de bolo endovenoso, observando diferencias no significativas ($p > 0.05$) entre estos tratamientos.

6.1.3. Ataxia

Los mayores puntajes de ataxia observados en los tratamientos xilacina y detomidina en comparación con el tratamiento romifidina (Gráfico 3), coinciden con lo encontrado por England y col. (1992), quienes demostraron que romifidina (80 µg/Kg) presenta menores puntajes de ataxia que los descritos para detomidina (20 µg/Kg) o xilacina (1 mg/Kg) administrados mediante bolo endovenoso. Estos resultados también coinciden con lo encontrado por Diamond y col. (1993), quienes sedaron a 60 caballos con romifidina (100 µg/Kg) administrada por vía endovenosa, registrándose solo 3 equinos con inestabilidad para mantenerse de pie. Además estos resultados coinciden con Browning y Collin (1994), quienes reportaron bajos niveles de ataxia al utilizar romifidina para realizar diferentes procedimientos quirúrgicos o manejos de rutina.

Entre el máximo puntaje de ataxia y el término de la infusión se observó una mayor pérdida del puntaje en los tratamientos xilacina y detomidina, al compararlo con el tratamiento romifidina, estos resultados coinciden con Taylor y Clarke (1999), quienes establecieron que romifidina posee menores puntajes y menos variables de ataxia.

6.1.4. Sedación

La mayor sedación observada para los tratamientos romifidina y detomidina al compararlos con el tratamiento xilacina (Gráfico 4), coincide con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984), quienes al administrar dosis equi-sedativas de xilacina (1.1 mg/kg) y detomidina (20 µg/kg) en forma de bolo endovenoso, registraron niveles de sedación más altos y de mayor duración con detomidina. Esto además concuerda con England y col. (1992), quienes encontraron mayores niveles sedativos con los tratamientos romifidina y detomidina en relación al tratamiento realizado con xilacina.

El tratamiento detomidina presentó una tendencia a expresar mayores puntajes de sedación que los tratamientos xilacina y romifidina, demostrando de alguna manera, que la administración de detomidina mediante infusión, concede una mayor sedación para procedimientos clínicos que necesiten a un equino tranquilo y sin estrés.

Entre el máximo puntaje de sedación y el término de la infusión se observó una mayor pérdida de la sedación en el tratamiento xilacina, es así como se estableció una disminución de la sedación en un 50%, en comparación a los tratamientos romifidina y detomidina que presentaron una disminución de un 20% y de un 0% respectivamente, sugiriendo que la administración de la infusión romifidina y detomidina a una frecuencia de 3 ml/min, mantiene casi constantes los niveles de sedación a lo largo del experimento, esto coincide con England y col. (1992), quienes al administrar diferentes dosis de detomidina y romifidina y una de xilacina en forma de bolo endovenoso, registraron una menor respuesta a los estímulos audiovisuales por parte de los tratamientos romifidina y detomidina, conjuntamente, el nivel sedativo perduró en estos dos tratamientos hasta el término de ese experimento.

Los puntajes de sedación por arriba de los 2 puntos en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, reflejan un periodo sedativo de 5, 40 y 130 minutos para cada tratamiento respectivamente (Gráfico 4), lo que sugiere nuevamente la mejor efectividad de la infusión de romifidina y detomidina para entregar una sedación continua en equinos.

Los mayores puntajes de sedación de los tratamientos romifidina y detomidina se debería a una respuesta disminuida frente a estímulos nociceptivos y de otras modalidades sensoriales como, auditiva y olfatoria contrastando con los puntajes más bajos del tratamiento xilacina, esto coincide con Bryant y col. (1991) y por Freeman y England (2000), quienes encontraron resultados similares al utilizar diferentes tipos de fármacos agonistas α_2 en bolo endovenoso.

Con respecto al nivel de sedación del tratamiento xilacina, se puede decir que esta infusión entrega una pobre sedación en el presente experimento (dosis de infusión 0.8 mg/kg/hr), este resultado no concuerda con lo encontrado con Taylor y Clarke (1999), quienes reportaron adecuados niveles de sedación en equinos infundidos con xilacina a una dosis de infusión de 0.65 mg/kg/hora a equinos.

6.1.5. Analgesia

Referente a la analgesia observada en los tratamientos romifidina y detomidina, los cuales obtuvieron mayores puntajes en comparación al tratamiento xilacina (Gráfico 5), coincide con lo encontrado por Lowe y Hilfiger (1986), quienes utilizaron dosis equi-sedativa de xilacina (1.1 mg/Kg) y detomidina (20 μ g/kg) en forma de bolo endovenoso, encontrando un alivio al dolor cólico en equinos tratados con detomidina. Además, se estableció que ninguno de los tres tratamientos presentó niveles de analgesia continua a lo largo del experimento.

Los puntajes de analgesia por arriba de los 2 puntos en los tratamientos romifidina y detomidina, reflejan un corto periodo analgésico de 15 y 35 minutos para cada tratamiento respectivamente (Gráfico 5), en cambio, la infusión de xilacina no logra puntajes superiores a los 2 puntos. Estos resultados coinciden con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984), quienes al utilizar dosis equi-sedativas de xilacina y detomidina, reportaron que los equinos tratados con detomidina presentaron una ausencia al dolor por mayor tiempo que el grupo sedado con xilacina. Esto indica que las infusiones de romifidina y detomidina presentan un periodo corto de analgesia, las cuales son poco útiles si se desea realizar procedimientos quirúrgicos de larga duración. Esto coincide con lo encontrado por Wilson y col. (2002), quienes durante la administración de una infusión de detomidina tuvieron que administrar bolos de detomidina o butorfanol dependiendo de la respuesta a los estímulos quirúrgicos, con el objetivo de aumentar la analgesia.

Entre el máximo puntaje de analgesia y el término de la infusión se pudo observar en los tres tratamientos una disminución de la analgesia expresada en porcentaje, es así como, el tratamiento xilacina presentó una disminución de un 100%, en comparación a los tratamientos romifidina y detomidina que presentaron una disminución de un 50% para ambos tratamientos, sugiriendo que las administración de romifidina y detomidina mediante una infusión endovenosa a una frecuencia de 3 ml/min, mantienen mayores puntajes de analgesia a medida que avanza el experimento, sin embargo este método de administración de fármacos agonistas α_2 no mantiene un nivel continuo de analgesia, esto coincide con Wilson y col. (2002).

Los mayores niveles de analgesia de los tratamientos romifidina y detomidina se deberían a un efecto más potente sobre las vías nociceptivas del dolor. Este efecto se

podría deber a una especificidad mayor por parte de estos dos fármacos frente a los receptores α_2A ubicados en la medula espinal (Muir y col. 2001), provocando una inhibición de las salidas adrenérgicas hacia la medula espinal (Stenburg, 1989), lo cual bloquea la transmisión de estímulos nocivos hacia centros superiores.

6.2. VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.2.1. Frecuencia cardíaca

La disminución no significativa ($p > 0.05$) de la frecuencia cardíaca en el periodo pre-sedativo en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, coinciden con los resultados de McCashin y Gabel (1975), quienes reportaron una disminución no significativa de esta variable en instantes previos al inicio de la administración de un bolo endovenoso de xilacina, esto se podría deber a un acostumbamiento de los equinos al nuevo medio ambiente donde fueron manipulados y sedados

El valor mínimo de frecuencia cardíaca en los tratamientos romifidina y detomidina en el minuto 2 (Gráfico 6), esto según Wagner y col. (1991), se debería a una vasoconstricción rápida de los lechos vasculares, lo cual conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica, produciendo bradicardia a los pocos minutos de la administración de la infusión; en cambio el tratamiento con xilacina presentó el valor mínimo de esta variable en el minuto 15, este resultado según estos mismos autores se debería a una vasoconstricción lenta de los lechos vasculares, produciendo un aumento gradual de la resistencia vascular periférica, como resultado existiría una disminución paulatina de los latidos por minuto hasta el minuto 15 en los equinos infundidos con xilacina. Estos resultados concordaron además con lo encontrado por McCashin y Gabel (1975) y por England y col. (1992).

Por otra parte, la disminución de la frecuencia cardíaca del tratamiento detomidina (35.5%) a los dos minutos de administrada la infusión, coincide con lo encontrado por Daunt y col. (1993), quienes reportaron una disminución de un 38% de esta variable al utilizar detomidina en forma de infusión endovenosa en equinos.

El tratamiento xilacina presentó una tendencia durante el experimento a valores de frecuencia cardíaca mayores que el de los tratamientos romifidina y detomidina, esto se podría deber a una diferente selectividad de fármacos agonistas α_2 a los receptores ubicados en los lechos vasculares, determinado una respuesta diferente por parte de cada uno de estos fármacos. Con respecto a lo anterior, los fármacos agonistas α_2 poseen una especificidad frente a los receptores $\alpha_1:\alpha_2$, que es la siguiente: xilacina 1:160, romifidina 1:200 y detomidina 1:260 (Muir y col. 2001).

El mecanismo por el cual se produce bradicardia continua, sería según Daunt y col. (1993) debido a una estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos localizados en los lechos vasculares, ejerciendo una vasoconstricción periférica continua, lo cual trae como consecuencia un retorno venoso en constante aumento; provocando una estimulación de los baroreceptores localizados en el seno carotideo y cayado de la aorta, y generando el reflejo vagal (England y Clarke, 1996), con la producción de una bradicardia continua durante la administración de las infusiones (Gráfico 6). Estos resultados coinciden con Daunt y col.

(1993), quienes al infundir equinos con detomidina, reportaron que concentraciones sanguíneas de detomidina de 19 a 43 ng/kg, producen un estado de hipertensión, provocando una bradicardia continua. En relación a lo anterior, se puede suponer que el tratamiento romifidina presentó concentraciones sanguíneas suficientes para producir un estado de bradicardia continua durante el experimento, en cambio, el tratamiento xilacina mantuvo concentraciones sanguíneas suficientes solo desde el minuto 5 hasta el minuto 30, y a partir del minuto 45 hasta el minuto 135 las concentraciones sanguíneas de xilacina fueron insuficientes para producir hipertensión y bradicardia continua, esto coincide de alguna manera con Daunt y col. (1993), quienes encontraron que las concentraciones sanguíneas bajas de detomidina (2-7 ng/kg) no producen un estado de hipertensión significativa ($p > 0.05$).

El aumento continuo de la frecuencia cardíaca hasta el minuto 120 en los tratamientos xilacina y romifidina de un 59.8% y un 49.2% respectivamente, se debería a un efecto sedativo y analgésico menor; lo cual provoca que los estímulos dolorosos desencadene un aumento de la respuesta adrenérgica y como consecuencia, un aumento de la frecuencia cardíaca (Moss y Craigo, 1998; Macho y Doménech, 1999). En cambio la frecuencia cardíaca del tratamiento detomidina aumentó solo en un 17.5%, este valor se explicaría un nivel sedativo y analgésico suficiente para no provocar un aumento tan importante de la frecuencia cardíaca, concordando esto con Wagner y col. (1992), quienes establecieron una menor variabilidad cardíaca al asociar halotano más una infusión de detomidina en equinos a los cuales se les realizó neurectomía digital bilateral de los miembros anteriores. Sumado a lo anteriormente planteado, Bettschart-Wolfensberger y col. (1998), anestesiaron equinos mediante una infusión de detomidina y propofol, reportando una frecuencia cardíaca constante durante todo el experimento.

Con respecto a lo anterior, Stenburg (1989) estableció que los fármacos agonistas α_2 producen en los animales una disminución menor respuesta al dolor (anti-nocicepción), lo cual guarda relación con la respuesta del organismo frente a un estímulo nocivo (quirúrgico), como por ejemplo, el aumento de la frecuencia cardíaca. Es así como el tratamiento detomidina presenta un menor aumento de esta variable debido a una disminución en la liberación de catecolaminas en la medula espinal, lo cual resulta en una menor respuesta al estrés quirúrgico (Muir, 2002 b).

Hasta el presente no existen estudios que reporten el uso de romifidina como infusión endovenosa en equinos, además no existen antecedentes de los efectos cardiorrespiratorios de la infusión de xilacina administrada por vía endovenosa en equinos.

6.2.2. Frecuencia respiratoria

Los resultados de este experimento revelaron que el tratamiento xilacina presentó una tendencia a una disminución de la frecuencia respiratoria durante casi la totalidad de la administración de la infusión, a diferencia de los tratamientos romifidina y detomidina que presentaron un patrón respiratorio diferente. Este patrón respiratorio estaría caracterizado principalmente por un aumento de la frecuencia respiratoria en el minuto 30 para los tratamientos romifidina y detomidina, esto supone un mecanismo compensatorio, a fin de mantener una adecuada oxigenación a los tejidos vitales, principalmente el cerebro.

La disminución no significativas ($p>0.05$) de la frecuencia respiratoria de los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, coincide con Daunt y col. (1993), quienes reportaron una disminución de la frecuencia respiratoria en equinos infundidos con detomidina. Según estos mismos autores, la disminución no significativa de la frecuencia respiratoria se debería en gran parte a una amplia variación dentro de este parámetro, lo cual dificulta encontrar asociaciones significativas.

La disminución de la frecuencia respiratoria en los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, puede deberse según McCashin y Gabel (1975) a una disminución de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) o a un aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO_2), sin embargo, según Klide y col. (1975), los cambios en los gases arteriales no ocurren tras la administración de un bolo endovenoso de xilacina en perros. Sin embargo, estos resultados no coinciden con lo encontrado por Wagner y col. (1991) y Short y col. (1984), quienes reportaron una disminución de la PaO_2 posterior a la administración endovenosa de un bolo de xilacina o detomidina en equinos. Según Daunt y col. (1993), la disminución de la PaO_2 no se produce en los equinos infundidos con detomidina, de esta manera se piensa que existe otro mecanismo que regula la disminución en la frecuencia respiratoria en equinos infundidos con xilacina, romifidina y detomidina de este experimento. Estos mismos autores determinaron que la disminución de la frecuencia respiratoria se puede deber al descenso en el contenido y en el transporte de oxígeno en equinos infundidos con detomidina. Según Daunt y col. (1993), el contenido de oxígeno disminuye producto de una reducción en el hematocrito, lo cual coincide con Chacón (1997), quien reportó una disminución significativa del hematocrito al utilizar xilacina (1.1 mg/kg) en forma de bolo endovenoso.

El transporte de oxígeno disminuye según Daunt y col. (1993) debido a un descenso en el contenido de oxígeno y a la bradicardia que media directamente una reducción en la salida de sangre del corazón. Además, la disminución de la frecuencia respiratoria encontrada en los tres tratamientos, se podría deber además, a un aumento en la resistencia vascular pulmonar, la cual ocurre tras la administración de detomidina en forma de infusión endovenosa.

6.2.3. Temperatura

Durante los primeros 30 minutos de infusión, los tratamientos xilacina y detomidina presentaron un aumento no significativo ($p>0.05$) de la temperatura, en cambio, el tratamiento romifidina presentó una disminución paulatina de la temperatura durante la totalidad del experimento.

El aumento de la temperatura en el tratamiento xilacina no concuerda con lo encontrado por Kerr y col. (1972), quienes reportaron una tendencia a disminuir la temperatura en equinos tratados con diferentes dosis de xilacina (0.55, 1.1 y 2.2 mg/kg) en forma de bolo endovenoso. Estos resultados difieren también de lo reportado por Chacón (1997), quien registró una disminución de la temperatura al utilizar xilacina en forma de bolo endovenoso en dosis de 1.1 mg/kg.

El aumento no significativo ($p>0.05$), de la temperatura en el grupo detomidina, coincide con lo encontrado por Kamerling y col. (1988) citado por England y Clarke,

(1996), los cuales reportaron un aumento de la temperatura posterior a la administración de altas dosis de detomidina. Además, estos mismos autores señalan que el aumento de la temperatura se presentaba en los primeros minutos de administrado el bolo de detomidina; resultados que son corroborados por un aumento durante los primeros 30 minutos de iniciada la infusión con xilacina y detomidina del presente trabajo.

La disminución no significativa ($p > 0.05$) de la temperatura durante todo el experimento en el tratamiento romifidina coincide con Espinosa (2000), quien reportó una disminución no significativa de la temperatura en equinos tratados con romifidina (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en forma de bolo endovenoso.

Los mecanismos específicos por los cuales existe una variación en la temperatura aun no se han determinado con exactitud, sin embargo, se puede sugerir que la vasodilatación promueve la pérdida de temperatura por parte del cuerpo.

6.3. EFECTOS COLATERALES

La presencia de las arritmias y soplos durante la administración de infusiones de agonistas α_2 , sugiere la necesidad de tener un cierto cuidado. Con respecto a lo anterior, es necesario que el anestesiista veterinario debe realizar como rutina un examen pre-sedativo y una monitorización de las constantes fisiológicas durante el periodo sedativo y post-sedativo cuando utilice una infusión de fármacos α_2 adrenérgicos, esto coincide con Muir y col. 2001.

El edema nasal que presentaron los tratamientos xilacina, romifidina y detomidina, se debe a una congestión venosa en los cornetes nasales (Freeman y England, 2000), producto de una sedación prolongada con α_2 adrenérgicos. Esto se agrava en ocasiones, cuando los equinos sedados mantienen por un tiempo considerable la cabeza baja, disminuyendo así el retorno venoso y predisponiendo a una obstrucción de las vías áreas superiores, lo cual se observó en los tratamientos romifidina y detomidina quienes mantuvieron la cabeza por debajo del 50% de disminución de la cabeza durante 55 y 125 minutos respectivamente. Esto coincide con lo reportado por Clarke (1988) citado por England y Clarke (1996), quien reportó la presencia a un edema del meato nasal en caballos sedados con α_2 adrenérgicos. Además la presencia de estridores nasales en los grupos romifidina y detomidina, sería causado por una disminución del lumen de la cavidad nasal o una relajación de los músculos de la laringe y paladar blando. Reitmever y col. (1986) citado por England y Clarke (1996) asocian la presencia de estridor nasal a la presencia de una relajación de los músculos de la laringe.

El hallazgo de taquipnea, piloerección y sudoración en uno de los equinos que se le administró una infusión con xilacina, coincide con Bettschart-Wolfensberger y col. (1999), quienes encontraron taquipnea en uno de los ponis infundidos con medetomidina, con una frecuencia de 64 cl/min desde el minuto 10 hasta el minuto 30.

La mayor frecuencia de presentación de micción en tratamientos xilacina, romifidina y detomidina a los 90.7 ± 26.8 minutos, 93.2 ± 24.4 minutos y 98.3 ± 17.8 minutos respectivamente es similar en estos tratamientos, esto concuerda con lo obtenido

por Espinosa (2000), quien reportó un tiempo promedio de aparición de micción de 83 minutos tras la administración de romifidina (80 µg/kg) en forma de bolo endovenoso.

La presencia de una mayor frecuencia de micción en los tres tratamientos, se debería a un efecto diurético que ejercen los fármacos agonistas α_2 adrenérgicos. La micción es provocada posiblemente por dos mecanismos: el primero se debe a un mecanismo osmótico secundario, producto de la hiperglicemia y este a su vez es el resultado de una disminución de la insulina sanguínea en cerca de los 25-33% (Booth y McDonald, 1987) lo cual provoca una glucosuria con la consecuente pérdida de agua por parte del riñón, la segunda causa se debe a un mecanismo hormonal directo, que se ejerce por el péptido natriurético auricular (PNA), el cual produce natriuresis, provocando un aumento en la tasa de filtración glomerular, este efecto lo ejerce el PNA sobre los receptores localizados en las células mesangiales de los glomérulos, lo cual provoca una relajación de estas células con la posibilidad de aumentar el área disponible para la filtración. Daunt y col. (1993), encontraron que detomidina produce un aumento en la distensión de las paredes de la aurícula derecha, lo cual provoca liberación del PNA, además pudieron establecer una relación directamente proporcional entre la concentración plasmática de detomidina y la distensión de la aurícula derecha, con un efecto directo sobre un aumento en la liberación del PNA y con los efectos urinarios anteriormente planteados, otra causa de micción la propone Reid y col. (1979) citado por Bettschart-Wolfensberger y col. (1999), quienes encontraron tras la administración de clonidina una disminución de liberación de la hormona antidiurética, encargada de aumentar la absorción de agua por parte del riñón.

6.4. CONCLUSIONES

Se acepta la hipótesis H₁ debido a que las infusiones de romifidina y detomidina producen una mayor sedación y analgesia que la infusión de xilacina en equinos.

Se acepta la hipótesis H₂ debido a que las infusiones de romifidina y detomidina producen mayores cambios en la frecuencia cardíaca en equinos que el grupo infundido con xilacina, caracterizados principalmente por bradicardia.

7. BIBLIOGRAFIA

- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., K.W. CLARKE, O. VANIO, F. SHOJAEI ALIABADI, D. DEMUTH. 1999.** Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Res. Vet. Science.* 67: 41-46.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., N. JÄGGIN-SCHMUCKER, CH. LENDL, R.W. BETTSCHART, K.W. CLARKE. 2001.** Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for the anaesthesia of ponies. *Vet. Rec.* 148: 264-267.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., R.W. BETTSCHART, R. KILBY, K.W. CLARKE. 1998.** Minimal infusion rate of propofol combined with a continuous infusion of medetomidine in ponies. *J. Vet. Anaesth.* 25: 15.
- BOOTH, N.H., L.E. Mc.DONALD 1987.** Farmacología y terapéutica Veterinaria. Ed. Acribia, Zaragoza, España.
- BRONDKE, A.P., N. KOWOLLIK. 1988.** Antagonistas de xilacina en animales: Un resumen sobre los aspectos clínicos. *Not. Med. Vet.* 59: 108-109.
- BROWNING, A.P., J.A. COLLINS. 1994.** Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *Vet. Rec.* 134: 90-91.
- BRYANT, C.E., G.C.W. ENGLAND, K.W. CLARKE. 1991.** Comparison of the sedative effects of detomidine and xilazine in horses. *Vet. Rec.* 129: 421-423.
- CHACON, P. 1997.** Efectos metabólicos, hematológicos, hidrosalinos, fisiológicos y endocrinos mediados por la estimulación alfa 2 adrenérgica con Xilacina y su interacción con un agonista beta 2 en equinos. Tesis. Universidad de Concepción. Concepción. Chile.
- DAUNT, D.A., C.I. DUNLOP, L. CHAPMAN, S.L. SHAFER, H. RUSKOAHO, O. VAKKURI, D.S. HODGSON, L.M. TYLER, M. MAZE. 1993.** Cardiopulmonary and behavioral responses to computer-driven infusion of detomidine in standing horses. *Am. J. Vet. Res.* 54: 2075-2083.
- DAUNT, D.A., E.P. STEFFEY. 2002.** Alpha 2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *Vet. Clin. Equine.* 18: 39-46.
- DEPPE, R.F. 1983.** Introducción En: Anestesia Veterinaria. Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.

- DUGDALE, A.H.A. 2000.** Sedation, standing chemical restraint and premedication of horses In: *Equine Anaesthesia*. Faculty of Veterinary Science, The University of Liverpool.
- ELLIOTT, J.A., H.S. SMITH. 2003.** *Drugs for pain*. Ed. Hanley & Belfus, INC. Philadelphia. EEUU.
- ENGLAND, G.C.W., K.W. CLARKE., L. 1996.** Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse- a review. *Br. Vet. J.* 152: 641-657.
- ENGLAND, G.C.W., K.W. CLARKE., L. GOOSSENS. 1992.** A comparison of the sedative effects of three alfa 2 adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horses. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 15: 194-201.
- ESPINOSA, R. 2000.** Efectos sedativos y sobre las constantes fisiológicas mediados por la estimulación alfa 2 adrenérgica con romifidina y su interacción con yohimbina en equinos. Tesis. Universidad de Concepción. Concepción. Chile.
- FLORES, E., G. CATTANEO. 2000.** Técnicas anestésicas inyectables de uso actual: Premedicación y sedación. *Monografías Med. Vet.* 20: 34-48.
- FREEMAN, G. C., W. ENGLAND. 2001.** Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet. Rec.* 147: 507-511.
- GARCIA-VILLAR, R., P.L. TOUTAIN, M. ALVINERIE, Y. RUCKEBUSCH. 1981.** The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 4: 87-92.
- HAINISCH, E.K. 2001.** Sedation by continuous intravenous detomidine drip for standing surgical procedures. *Equine. Vet. Education.* 2: 9-10.
- HALL, L.W., K.W. CLARKE, C.M. TRIM. 2001.** *Veterinary Anaesthesia*. 10ma eds., Ed. W.B. Saunders. London.
- HALL, L.W., K.W. CLARKE. 1983.** *Veterinary Anaesthesia*. 8va eds., Ed. Baillière Tindall, London.
- HAMM, D., P. TURCHI, W. JÖCHLE. 1995.** Sedative and analgesic effect of detomidine and romifidine in horses. *Vet. Rec.* 136: 324-327.
- HAMM, D., W. JÖCHLE. 1984.** Sedation and analgesia in horses treated with various doses of domosedan: blind studies on efficacy and the duration of effects. *Proc. Am. Ass. Equine Practnr.* 235-242.
- HUBBELL, J.A. 1996.** Horse. In: *Lumb & Jone's Veterinary Anaesthesia*. 3ra eds., Edit. J.C. Thurmon, W.J. Tranquilli, G.J. Benson. Ed. Wilkins. Baltimore, EEUU.

- JIMENEZ, P., R. MELO. 1987.** Fisiopatología, neuroquímica y farmacología del dolor. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 25: 276-287.
- JULIO, C., A. GARCIA, J. COURT. 1997.** Locus coeruleus: aspectos fisiológicos y clínicos. *Cuadernos de neurología.* 22: 64-71.
- KERR, D.D., E.W. JONES, K. HUGGINS, W.C. EDWARDS. 1972.** Sedative and other effects of xilazine given intravenously to horses. *Am. J. Vet. Res.* 33: 525-532.
- KLIDE, A.M., H.W. CALDERWOOD, L.R. SOMA. 1975.** Cardiopulmonary effects of xilazine in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 36: 931-935.
- LAMONT, L., W. TRANQUILLI. 2002.** Alfa 2 agonist. In: Veterinary pain management. Edit. J. S. Gaynor. W. W. Muir. Ed. Mosby. St. Louis, EEUU.
- LAWHEAD, R., H. BLAXALL, D. BYLUND. 1992.** α -2A is the predominant α -2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord. *Anaesthesiology.* 77: 983.
- LOWE, J.E., J. HILFIGER. 1986.** Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using i.v. and i.m. routes of administration. *Acta. Vet. Scand.* 82: 85-95.
- MACHO, P., R. DOMENECH. 1999.** Fisiología del sistema nervioso autónomo. En: Anestesiología y reanimación. Edit. A.L. Muñoz, O. Herrera, J. Rodríguez. Ed. Mediterraneo. Santiago, Chile.
- MALDONADO, R. 1990.** Anestesia general inyectable del caballo. En: II Curso Enfermedades del Equino. Edit. O. Araya. Ed. Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia, Chile.
- MAZE, M., W. TRANQUILLI. 1991.** Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology.* 74: 581-605.
- McCASHIN, F.B., A.A. GABEL. 1975.** Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *Am. J. Vet. Res.* 36: 1421-1429.
- MOHAMMAD, F.K. 1987.** Antagonistas de xilacina en animales, una orientación sobre los aspectos farmacológicos. *Not. Med.vet.* 1: 3-8.
- MOSS, J., P.A. CRAIGO. 1998.** El sistema nervioso autónomo. En: Anestesia. Edit. A. Miller. Ed. Harcourt Brace. Madrid, España.
- MUIR, W.W., 2002 a.** Drugs used to treat pain. In: Veterinary pain management. Edit. J.S. Gaynor. Muir W.W. Ed. Mosby, St. Louis, EEUU.
- MUIR, W.W., 2002 b.** Pain and stress. In: Veterinary pain management. Edit. J.S. Gaynor. Muir W.W. Ed. Mosby, St. Louis, EEUU.

- MUIR, W.W., F.S. PIPER. 1977.** Effect of xylacine on indicators of myocardial contractility in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 38: 931-934.
- MUIR, W.W., J. HUBBELL, R. SKARDA, R. BEDNARSKI. 2001.** Anestesia Veterinaria. 3ra eds., Ed. Harcourt Brace, Madrid, España.
- MUIR, W.W., R.A. SAMS. 2002.** Pharmacologic principles and pain: pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Veterinary pain management. Edit. J.S. Gaynor. Muir W.W. Ed. Mosby, St. Louis.
- NOLAN, A.M., L.W. HALL. 1984.** Combined use of sedative and opiates in horses. *Vet. Rec.* 114, 63-67.
- REVES, J.G., P.S.A. GLASS, D.A. LUBARSKY. 1998.** Anestésicos intravenosos no barbitúricos. En: Anestesia. Edit. A. Miller. Ed. Harcourt Brace. Madrid.
- RODRIGUEZ, J. 1999.** Anestésicos Inhalatorios. En: Anestesiología y reanimación. Edit. A.L. Muñoz, O. Herrera, J. Rodríguez. Ed. Mediterraneo. Santiago, Chile.
- SALONEN, J.S., T. VAHA-VAHE, O. VANIO, O. VAKKURI. 1989.** Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horses and cow. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 12: 65-72.
- SCHEININ, M., E. MacDONALD. 1989.** An introduction to the pharmacology of alpha 2 adrenoceptor in the central nervous system. *Acta. Vet. Scand.* 85: 11-19.
- SHORT, C.H.E., N. MATTHEWS, C. LEE TYNER, R. HARVEY. 1984.** Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative analgesic (detomidine) for use in horses. *Proc. Am. Ass. Equine Practnr.* 243-250.
- STENBURG, D. 1989.** Physiological role of the alpha adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta. Vet. Scand. Supplemt.* 85: 21-8.
- SUMANO, H.S., L. OCAMPO. 1997.** Farmacología Veterinaria. Ed. Mc.Graw-Hill Interamericana. México.
- TAYLOR, P.M., K.W. CLARKE. 1999.** Handbook of Equine Anaesthesia. Ed. W.B. Saunders, London.
- THURMON, J.C., BENSON. 1995.** Anestésicos inyectables y drogas complementarias. *Vet.Clin. Equine.* 3: 19-45.
- VIRTANEN, R. 1989.** Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, antipamazole. *Acta. Vet. Scand.* 85: 29-37.
- WAGNER, A.E., C.I. DUNLOP, R.B. HEATH, A.S. TURNER, G.W. TROTTER. 1992.** Hemodynamic function during neurectomy in halothane-anesthetized horses with or without constant dose detomidine infusion. *Vet. Surg.* 21: 248-255.

WAGNER, A.E., W.W. MUIR III, K.W. HINCHCLIFF. 1991. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 52: 651-657.

WILSON, D.V., G.V. BOHART, A.T. EVANS, S. ROBERTSON, Y. RONDENAY. 2002. Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses. *Vet. Anaesth. Analg.* 29: 54-57.

ANEXO 2**Tabla 5. Escala de puntajes de sedación.**

Puntaje	Sedación
0	Sedación nula, no existe respuesta al sedante, estímulos táctiles y auditivos sin cambio aparente.
1	Sedación leve, existe respuesta al sedante, estímulos táctiles y auditivos levemente disminuidos.
2	Sedación moderada, no responde a estímulos auditivos responde a estímulos táctiles pobremente.
3	Sedación marcada sin respuesta a estímulos auditivos, táctiles.

Bryant y col. (1991).

ANEXO 3

Tabla 6. Escala de puntajes de ataxia.

Puntajes	Ataxia
0	No existe cambio de posición de miembros, columna recta, grupa simétrica y sin descenso de cabeza.
1	Levemente inestable sobre sus miembros, cabeza levemente inclinada, columna recta y grupa levemente asimétrica.
2	Apoyado levemente sobre las barandas del brete, cabeza inclinada, columna curva y grupa asimétrica.
3	Caballo con miembros posteriores cruzados, y miembros anteriores en leve flexión, grupa asimétrica y columna curva, se apoya francamente en las barandas del brete.

Bryant y col. (1991).

ANEXO 4**Tabla 7. Escala de puntajes de analgesia.**

Puntaje	Analgesia
0	Respuesta exagerada al estímulo doloroso, se mantiene similar a lo encontrado antes de sedar el caballo.
1	Respuesta moderada al estímulo doloroso, retracción del miembro al segundo pero a velocidad moderada.
2	Respuesta leve al estímulo doloroso, retracción del miembro lentamente en 3 o más segundos.
3	Sin respuesta al estímulo doloroso, inmóvil.

Bryant y col. (1991).

ANEXO 5

Tabla 8. Promedio (\pm e.e.) de distancia entre el mentón y el suelo (centímetros) en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	114.7 \pm 1.5 a	114.7 \pm 2.3 a	110.0 \pm 3.5 a	112.8 \pm 2.1 a
-10	112.0 \pm 1.4 a	111.8 \pm 2.3 a	114.3 \pm 3.0 a	115.3 \pm 2.0 a
2	81.2 \pm 6.8 a	67.8 \pm 5.1 a *	87.8 \pm 6.7 ab *	108.8 \pm 2.0 b
5	51.2 \pm 7.2 a *	53.8 \pm 7.8 a *	64.3 \pm 4.0 a *	108.8 \pm 2.7 b
10	40.3 \pm 7.2 a *	48.3 \pm 6.3 a *	47.3 \pm 5.9 a *	111.3 \pm 1.9 b
15	34.5 \pm 6.3 a *	41.8 \pm 6.5 a *	41.3 \pm 2.9 a *	109.3 \pm 1.7 b
30	53.5 \pm 10.5 a	45.7 \pm 7.7 a *	49.2 \pm 6.3 a *	110.7 \pm 0.8 b
45	70.8 \pm 9.5 a	50.0 \pm 8.6 a *	35.3 \pm 4.0 a *	112.3 \pm 1.7 b
60	55.5 \pm 9.9 a *	64.8 \pm 5.6 a *	40.5 \pm 4.5 a *	112.2 \pm 1.4 b
75	68.7 \pm 9.7 ab	61.0 \pm 3.5 a *	40.2 \pm 4.2 b *	113.2 \pm 2.0 c
90	74.8 \pm 9.4 a	48.3 \pm 8.2 b *	40.5 \pm 4.1 b *	112.2 \pm 1.6 c
105	73.5 \pm 8.4 a	50.2 \pm 8.4 ab *	39.0 \pm 2.2 b *	111.0 \pm 1.9 c
120	78.8 \pm 8.3 a	56.7 \pm 7.5 ab *	40.5 \pm 5.8 b *	112.3 \pm 2.4 c
125	89.5 \pm 7.2 a #	61.7 \pm 8.6 b *	40.7 \pm 4.7 b *	112.2 \pm 1.5 a
130	85.0 \pm 5.8 a #	70.2 \pm 10 ab *	47.5 \pm 3.6 b *	111.2 \pm 1.7 c
135	93.3 \pm 4.8 ab #	80.2 \pm 2.4 b #	49.5 \pm 6.2 c *	112.0 \pm 1.6 a

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).
 # Diferencias significativas ($p < 0.05$) del minuto 15.

ANEXO 6

Tabla 9. Promedio (\pm e.e.) de apertura entre orejas (centímetros) en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	23 \pm 1.4 a	23.8 \pm 0.9 a	24.0 \pm 2.2 a	24.0 \pm 1.8 a
-10	23.5 \pm 1.3 a	23.7 \pm 1.4 a	23.2 \pm 1.2 a	23.3 \pm 1.9 a
2	26 \pm 1.1 ab	28.7 \pm 2.1 a	27.5 \pm 1.6 ab	21.8 \pm 1.8 b
5	29.67 \pm 1.2 a	28.5 \pm 2.9 a	29.0 \pm 1.1 a *	22.2 \pm 2.7 a
10	30.33 \pm 1.2 a	27.2 \pm 2.0 a	31.7 \pm 1.2 a *	20.0 \pm 1.9 b
15	28.8 \pm 1.1 a	30.5 \pm 1.1 a	31.0 \pm 1.5 a	22.0 \pm 1.6 b
30	29.83 \pm 1.7 a	30.4 \pm 1.2 a	28.2 \pm 1.0 a	22.8 \pm 1.4 b
45	28.17 \pm 1.5 a	29.5 \pm 1.3 a	27.7 \pm 1.6 a	23.3 \pm 1.4 b
60	28.5 \pm 1.9 a	29.8 \pm 0.9 a	30.2 \pm 0.9 a	22.7 \pm 1.7 b
75	30.17 \pm 2.4 a	29.8 \pm 1.4 ab	29.7 \pm 1.4 ab *	23.2 \pm 1.6 b
90	28.67 \pm 1.3 a	29.2 \pm 1.3 a	31.8 \pm 0.6 a *	21.7 \pm 1.5 b
105	27 \pm 0.7 a	28.5 \pm 1.6 a	29.5 \pm 2.0 a *	23.3 \pm 2.0 b
120	26.67 \pm 1.1 ab	26.3 \pm 1.6 ab	31.7 \pm 1.4 a *	22.5 \pm 1.8 b
125	26.17 \pm 1.8 ab	26.0 \pm 1.7 ab	31.8 \pm 1.2 a *	22.3 \pm 1.9 b
130	27.33 \pm 1.8 ab	28.0 \pm 1.2 ab	31.0 \pm 1.1 a *	22.7 \pm 1.5 b
135	24.33 \pm 1.5 ab	27.3 \pm 1.4 ab	30.3 \pm 1.7 a *	23.0 \pm 1.1 b

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

ANEXO 7

Tabla 10. Mediana (rango intercuartil) del puntaje de ataxia en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	0.0 \ 0.0 a	0.0 \ 0 a	0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a
-10	0.0 \ 0.0 a	0.0 \ 0 a	0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a
2	0.0 \ 0.8 a	1.0 \ 0 a	0.5 \ 1 a	0.0 \ 0.0 a
5	2.0 \ 0.8 a *	1.0 \ 0.8 ab	1 \ 0 ab	0.0 \ 0.0 b
10	2.0 \ 0.0 a *	1.5 \ 1 ab	2 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 b
15	2.0 \ 0.0 a *	2.0 \ 0.8 a	2 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 b
30	1.5 \ 1.0 a	1.0 \ 0.8 ab	2 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 b
45	1.0 \ 0.8 a	1.0 \ 0 ab	2 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 b
60	1.0 \ 0.0 a	1.0 \ 0 a	1 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
75	1.0 \ 0.0 a	1.0 \ 0 a	1 \ 0 a	0.0 \ 0.0 b
90	1.0 \ 0.0 ab	1.0 \ 0 a	1 \ 0 a	0.0 \ 0.0 b
105	1.0 \ 0.0 ab	1.0 \ 0 a	1 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
120	1.0 \ 0.0 ab	1.0 \ 0 a	1 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
125	1.0 \ 0.8 ab	1.0 \ 0 ab	1 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
130	0.5 \ 1.0 ab	1.0 \ 0.8 ab	1 \ 0 a	0.0 \ 0.0 b
135	0.5 \ 1.0 ab	0.5 \ 1 ab	1 \ 0 a	0.0 \ 0.0 b

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

ANEXO 8

Tabla 11 Mediana (rango intercuartil) del puntaje de sedación en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	0 \ 0.0 a	0.0 \ 0.0 a	0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a
-10	0 \ 0.0 a	0.0 \ 0.0 a	0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a
2	0.5 \ 1.0 ab	1.5 \ 1.0 a	1.5 \ 1 ab	0.0 \ 0.0 a
5	2 \ 0.0 ab	2.0 \ 0.8 a *	2 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
10	2 \ 0.0 ab *	2.0 \ 0.8 a *	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
15	2 \ 0.0 ab *	2.0 \ 0.8 a *	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
30	2 \ 0.0 ab *	2.5 \ 1.0 a *	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
45	2 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.8 a *	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
60	2 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.0 a	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
75	2 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.8 a	3 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 a
90	1 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.8 a	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
105	1 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.0 a	3 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 a
120	1 \ 0.8 a	2.0 \ 0.8 ab	3 \ 0 b *	0.0 \ 0.0 a
125	0.5 \ 1.0 a	2.0 \ 0.8 ab	3 \ 0.8 b *	0.0 \ 0.0 a
130	0 \ 0.8 a	1.0 \ 0.0 ab	2 \ 0.8 b *	0.0 \ 0.0 a
135	0 \ 0.8 ab	0.5 \ 1.0 a	2 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 a

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

ANEXO 9

Tabla 12. Mediana (rango intercuartil) del puntaje de analgesia en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	0 \ 0.0 a	0.0 \ 0.0 a	0.0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a
-10	0 \ 0.0 a	0.0 \ 0.0 a	0.0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a
2	0 \ 0.8 ab	1.5 \ 1.0 a	0.5 \ 1 ab	0.0 \ 0.0 b
5	1 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.8 a	1.5 \ 1 a	0.0 \ 0.0 b
10	1.5 \ 1.0 ab	2.0 \ 0.8 a	2.0 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 b
15	1.5 \ 1.0 ab	2.0 \ 0.0 a *	2.5 \ 1 a *	0.0 \ 0.0 b
30	1 \ 0.8 ab	2.0 \ 0.8 a *	2.0 \ 0 a *	0.0 \ 0.0 b
45	1 \ 0.0 ab	1.5 \ 1.0 a	2.0 \ 0.8 a *	0.0 \ 0.0 b
60	1 \ 0.8 ab	1.0 \ 0.8 a	2.0 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
75	0.5 \ 1.0 ab	1.0 \ 0.0 ab	1.5 \ 1 a	0.0 \ 0.0 b
90	0.5 \ 1.0 ab	1.0 \ 0.0 ab	1.0 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
105	0.5 \ 1.0 ab	1.0 \ 0.0 ab	1.0 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
120	0 \ 0.8 ab	1.0 \ 0.0 ab	1.0 \ 0.8 a	0.0 \ 0.0 b
125	0 \ 0.0 a	1.0 \ 0.8 ab	1.0 \ 0.8 b	0.0 \ 0.0 a
130	0 \ 0.0 a	0.5 \ 1.0 ab	1.0 \ 0.8 b	0.0 \ 0.0 a
135	0 \ 0.0 a	0.5 \ 1.0 a	1.0 \ 0 a	0.0 \ 0.0 a

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

ANEXO 10

Tabla 13. Promedio (\pm e.e.) de frecuencia cardíaca (latidos por minuto) en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	46.0 \pm 3.7 a	40.0 \pm 1.8 a	45.0 \pm 3.3 a	42.0 \pm 2.9 a
-10	43.0 \pm 2.5 a	39.3 \pm 2.3 a	45.0 \pm 3.6 a	41.7 \pm 2.8 a
2	33.7 \pm 1.7 a	25.3 \pm 2.9 b *	29.0 \pm 1.0 ab *	42.3 \pm 2.2 c
5	32.3 \pm 2.1 a *	29.7 \pm 0.8 a *	30.7 \pm 2.2 a *	42.7 \pm 2.5 b
10	32.7 \pm 1.6 a *	30.3 \pm 1.0 a *	30.3 \pm 2.3 a *	41.3 \pm 2.0 b
15	31.3 \pm 1.3 a *	31.7 \pm 1.7 a	31.0 \pm 2.6 a *	41.7 \pm 2.4 b
30	34.3 \pm 1.6 a	32.5 \pm 1.3 a	32.5 \pm 2.3 a *	42.7 \pm 2.7 b
45	35.8 \pm 1.5 ab	33.2 \pm 1.4 a	31.2 \pm 2.4 a *	41.7 \pm 2.1 b
60	36.0 \pm 2.8 ab	33.2 \pm 1.4 ab	32.3 \pm 2.3 a *	42.0 \pm 2.6 b
75	35.0 \pm 1.4 ab	33.2 \pm 1.4 a	31.8 \pm 2.3 a *	42.0 \pm 2.1 b
90	34.8 \pm 1.5 a	32.5 \pm 1.7 a	31.7 \pm 2.3 a *	42.7 \pm 2.0 b
105	35.0 \pm 1.5 ab	32.7 \pm 1.3 a	31.5 \pm 2.2 a *	42.0 \pm 2.6 b
120	38.3 \pm 1.8 ab	32.2 \pm 1.4 a	31.8 \pm 1.8 a *	42.0 \pm 2.0 b
125	37.0 \pm 1.4 ab	32.2 \pm 1.4 a	32.0 \pm 2.2 a *	43.3 \pm 3.0 b
130	37.2 \pm 1.5 ab	32.3 \pm 1.3 a	32.2 \pm 2.0 a *	42.3 \pm 2.5 b
135	38.0 \pm 1.3 ab	32.2 \pm 1.4 a	32.8 \pm 2.2 a *	42.3 \pm 2.8 b

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

ANEXO 11

Tabla 14. Promedio (\pm e.e.) de frecuencia respiratoria (ciclos por minuto) en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	19.6 \pm 2.0 a	18.2 \pm 2.6 a	13.7 \pm 1.5 a	11.7 \pm 1.3 a
-10	19.4 \pm 2.2 a	17.3 \pm 2.2 a	14.7 \pm 1.3 a	12.7 \pm 1.9 a
2	15.8 \pm 2.6 a	12.0 \pm 1.5 a	12.3 \pm 1.3 a	13.3 \pm 2.2 a
5	12.4 \pm 0.7 a	13.0 \pm 1.8 a	12.3 \pm 1.0 a	12.0 \pm 1.5 a
10	12.8 \pm 1.7 a	15.7 \pm 5.0 a	12.7 \pm 1.1 a	13.7 \pm 2.1 a
15	11.6 \pm 0.7 a	13.7 \pm 3.3 a	12.0 \pm 0.9 a	13.3 \pm 2.0 a
30	12.0 \pm 0.6 a	16.0 \pm 4.9 a	14.7 \pm 2.7 a	15.0 \pm 2.9 a
45	10.4 \pm 0.7 a	15.0 \pm 5.2 a	13.0 \pm 1.6 a	13.0 \pm 1.8 a
60	10.4 \pm 0.7 a	12.0 \pm 2.5 a	11.3 \pm 1.1 a	14.7 \pm 2.2 a
75	10.4 \pm 0.7 a	11.7 \pm 2.1 a	11.7 \pm 1.0 a	14.0 \pm 1.9 a
90	9.6 \pm 0.7 a	10.0 \pm 1.0 a	11.7 \pm 0.6 a	13.7 \pm 2.0 a
105	11.4 \pm 1.1 a	10.3 \pm 1.3 a	11.7 \pm 1.3 a	14.7 \pm 2.2 a
120	11.2 \pm 0.4 a	9.7 \pm 1.0 a	12.0 \pm 1.2 a	14.0 \pm 2.1 a
125	11.6 \pm 1.1 a	10.0 \pm 1.0 a	11.7 \pm 1.1 a	14.0 \pm 2.2 a
130	12.0 \pm 1.0 a	11.3 \pm 2.0 a	10.7 \pm 0.7 a	14.0 \pm 2.1 a
135	11.6 \pm 1.1 a	12.0 \pm 2.6 a	11.0 \pm 0.7 a	14.3 \pm 2.2 a

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

ANEXO 12

Tabla 15. Promedio (\pm e.e.) de temperatura (grados celcius) en equinos infundidos con xilacina, romifidina, detomidina o control.

Tiempo (min)	Tratamientos			
	Xilacina	Romifidina	Detomidina	Control
-20	37.7 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a	37.8 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a
-10	37.7 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a	37.8 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a
2	37.8 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a	37.8 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
5	37.9 \pm 0.3 a	37.5 \pm 0.3 a	37.9 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
10	38.0 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a	37.9 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
15	38.0 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.3 a	37.9 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
30	38.1 \pm 0.3 a	37.4 \pm 0.3 a	37.9 \pm 0.3 a	37.5 \pm 0.2 a
45	37.9 \pm 0.2 a	37.4 \pm 0.3 a	37.7 \pm 0.2 a	37.5 \pm 0.2 a
60	37.8 \pm 0.2 a	37.4 \pm 0.3 a	37.8 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
75	37.9 \pm 0.2 a	37.4 \pm 0.3 a	37.8 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
90	37.8 \pm 0.2 a	37.4 \pm 0.3 a	37.7 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
105	37.9 \pm 0.1 a	37.4 \pm 0.3 a	37.7 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
120	37.9 \pm 0.2 a	37.3 \pm 0.3 a	37.6 \pm 0.2 a	37.7 \pm 0.2 a
125	38.0 \pm 0.1 a	37.4 \pm 0.3 a	37.6 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
130	38.0 \pm 0.2 a	37.3 \pm 0.3 a	37.6 \pm 0.2 a	37.6 \pm 0.2 a
135	37.9 \pm 0.1 a	37.4 \pm 0.3 a	37.6 \pm 0.2 a	37.7 \pm 0.2 a

Letras diferentes en sentido horizontal indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos.
 * Diferencias significativa ($p < 0.05$) del valor basal (minuto -10).

9. AGRADECIMIENTOS

Deseo extender mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas quienes colaboraron directamente o indirectamente en este humilde trabajo, y en forma muy especial a:

A mi querido maestro Dr. Oscar Araya, deseo agradecerle por la ayuda brindada en la corrección de mi tesis y por su exquisito buen humor.

A mi amigo y compañero Dr. Hedio Bustamante, gracias por el material bibliográfico, programas estadísticos y por su conocimiento que es invaluable.

A la Dra. Lucia Vits y a la Srta. Mireya Becera por su aprecio, amistad y desinteresado cariño.

A los Técnicos: Sr. Saul Pinilla, Sr. Daniel Huequemán y Sr. Gerardo Ferrada deseo agradecerles por su dedicación al cuidado de los caballos de mi tesis y por su gran amistad.

A todos los demás integrantes del HOVE, muchas gracias.

A Felipe de Groote y a Viviana Salazar, gracias por el computador (es un maquinón), espero que la cámara fotografica imprima los paisajes y rincones más bonitos de este país.

A Chile por ser mi segunda patria, nunca te olvidare y te llevare siempre en mi corazón.

Y a todos aquellos que desean algo con locura en esta vida les recomiendo: Dormiría poco, soñaría más, entiendo que por cada minuto que cerramos los ojos, perdemos sesenta segundos de luz. Andaría cuando los demás se detienen, despertaría cuando los demás duermen. (Gabriel García Márquez, 2002).