

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE CIENCIAS CLÍNICAS VETERINARIAS**

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA DE DIFERENTES
INFUSIONES DE DETOMIDINA SOBRE ANALGESIA, SEDACIÓN Y VARIABLES
CARDIORRESPIRATORIAS EN EQUINOS**

Memoria de título presentada como parte
de los requisitos para optar al **TÍTULO
DE MÉDICO VETERINARIO.**

JOSÉ LUIS VALENZUELA AGUILAR

VALDIVIA-CHILE

2004

PROFESOR PATROCINANTE : Dr. Oscar Araya.

PROFESOR COPATROCINANTE : Dr. Hedio Bustamante.

PROFESORES CALIFICADORES : Dr. Humberto del Campo.

Dr. Frédérick Ahumada.

FECHA DE APROBACIÓN : 10 de Diciembre del 2004

*Con mucho cariño y agradecimiento
a mis Padres y Abuelos.*

ÍNDICE

	Pág.
1. RESUMEN	1
2. SUMMARY	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. MATERIAL Y MÉTODO	12
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSIÓN	26
7. BIBLIOGRAFÍA	34
8. ANEXOS	39
9. AGRADECIMIENTOS	53

1. RESUMEN

El objetivo de este estudio fue medir los efectos de la administración endovenosa de tres diferentes infusiones de detomidina sobre la analgesia, sedación y sobre variables cardiorrespiratorias en equinos.

Se utilizaron 6 yeguas mestizas clínicamente sanas, con 292 ± 54 kg de peso y de $4,2 \pm 1$ años de edad ($X \pm d.e.$), las que fueron sometidas a la administración de infusiones de detomidina durante 120 minutos, a una velocidad de 0,01 ml/kg/min. y a concentraciones de 10 μ g/ml, 20 μ g/ml y 30 μ g/ml.

Se evaluó la sedación entregada por estos tratamientos mediante la reacción a estímulos auditivos y táctiles, además de otros signos como descenso de cabeza y distancia entre orejas. Además se evaluó el grado de ataxia generado por los tratamientos. Se analizó también la analgesia mediante la respuesta a estímulos eléctricos en cuatro diferentes dermatomas. Las variables cardiorrespiratorias evaluadas fueron frecuencia cardiaca, presión arterial media y frecuencia respiratoria. Las variables fueron medidas desde 10 minutos previo al inicio de los tratamientos hasta 30 minutos posterior a su suspensión.

La analgesia producida por el tratamiento de 10 μ g/ml fue similar a la producida por el tratamiento de 20 μ g/ml e inferior a la producida por el tratamiento de 30 μ g/ml. La sedación se presentó de manera proporcional a la concentración de las infusiones, siendo mayor en los tratamientos con concentraciones de detomidina más elevadas. El grado de ataxia producido por el tratamiento de 10 μ g/ml fue similar al producido por el tratamiento de 20 μ g/ml e inferior al alcanzado en el tratamiento de 30 μ g/ml, el cual no superó una ataxia moderada. En los tratamientos de 20 μ g/ml y de 30 μ g/ml se produjo una similar disminución de la frecuencia cardiaca y superior a la producida por el tratamiento de 10 μ g/ml, no disminuyendo de los rangos fisiológicos para esta variable. La presión arterial media (PAM) no registro variaciones con un parámetro claro en ninguno de los tres tratamientos. El tratamiento de 20 μ g/ml generó una mayor disminución de la frecuencia respiratoria que el tratamiento de 10 μ g/ml, mientras que el tratamiento de 30 μ g/ml presentó una menor disminución que los otros dos tratamientos. Además en ninguno de los tres casos la frecuencia respiratoria descendió de los rangos fisiológicos para esta variable.

Durante el experimento se presentaron efectos colaterales como arritmias, bloqueos cardiacos en segundo grado, incremento de la micción, estridores nasales, temores musculares y ausencia de defecación.

La sedación y la analgesia se presentaron de manera proporcional a la concentración de las infusiones utilizadas en el estudio, no siendo así en las variables cardiorrespiratorias.

Palabras clave: α_2 adrenérgicos, analgesia, detomidina, equinos, infusión, sedación.

2. SUMMARY

“Effect of the endovenous administration of different detomidine infusions in analgesia, sedation and cardio-respiratory variables in horses.”

The objective of the present study was to evaluate the effects of the endovenous administration of three infusions of detomidine over analgesia, sedation and cardiorespiratory variables in horses.

Six crossbred mares were used in the study, average weight 292 ± 54 kg, $4,2 \pm 1$ year old. The infusion were administered at a speed of 0,01 ml/kg/min and a concentrations of 10 ug/ml, 20 ug/ml and 30 ug/ml. Total infusion time was 120 minutes

Sedation was evaluated by reaction to auditory and touch stimulus, besides other signs as head dropping, distance between ears and ataxia. The analgesic response was evaluated using the response to different electric stimulus apply over four body dermatomes. Physiologic variables evaluated were heart rate, respiratory rate and mean arterial pressure. Side effects were also evaluated. All the variables were measure from 10 minutes before the start of the infusion until 30 minutes after the end of the treatment.

The analgesic effect produced by treatment 10 ug/ml was similar 20 ug/ml and less to the one of 30 ug/ml. Sedation was produced in a proportional way to the concentration of the different infusions, being better in the infusions with higher detomidine concentrations. The ataxia produced by treatment 10 ug/ml was the same to the one produced by treatment 20 ug/ml and less than 30 ug/ml. In treatments 20 ug/ml and 30 ug/ml a similar dropping in heart rate was observed, being higher than the one produced by treatment 10 ug/ml. Mean arterial blood pressure did not register variations in neither of the treatments. Respiratory rate registered a higher drop in frequency in the treatment 20 ug/ml than in treatment 10 ug/ml, while treatment 30 ug/ml had a lower drop in frequency than the others treatments.

During the experiment side effects observed were, rise in urine production, arrhythmias, systolic murmur, second degree heart block, nasal oedema, taquipnea and sweating.

Sedation and analgesia was proportional to the infusion concentration used in the study, with the exception of the cardio respiratory variables.

Key words: Alpha 2 adrenergic, analgesia, detomidine, horses, infusion, sedation.

3. INTRODUCCIÓN

Es frecuente en la práctica veterinaria equina verse enfrentado a animales que debido a su tamaño y temperamento hacen difícil para el médico veterinario llevar a cabo los procedimientos necesarios con el éxito esperado. Es por eso que constantemente se han utilizado diversos fármacos que producen una mayor cooperación por parte del animal. Estos fármacos se dividen en sedantes, tranquilizantes e hipnóticos. Aunque resulta difícil categorizar de manera estricta estas drogas bajo alguno de estos parámetros, según Hall y col. (2001) una posible clasificación y definición de estos fármacos es:

- a) Hipnóticos: Son depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), que permiten al animal dormir fácilmente o intensificar la profundidad del sueño.
- b) Sedantes: Son drogas que alivian la ansiedad y consecuentemente tienden a facilitar que el paciente se relaje o duerma. Muchos fármacos caen en la categoría de sedante e hipnótico, diferenciándose generalmente en la dosis de administración. Un ejemplo de esto son el hidrato del cloral y la xilacina, donde dosis bajas de estos fármacos causan somnolencia y dosis más altas generan un estado de sueño e indiferencia al medio (Hubbell, 1996; Hall y col. 2001).
- c) Tranquilizantes: Son fármacos de acción predominantemente ansiolítica sin producir una sedación innecesaria, por lo que el paciente se encontraría atento al medio que lo rodea (Hubbell, 1996).

Históricamente y durante muchos años el sedante más efectivo utilizado en equinos fue el hidrato de cloral, aunque su uso requería la administración de grandes volúmenes y en ocasiones generaba pánico producto de la marcada ataxia asociada a su utilización (Hall y col. 2001).

Actualmente los fármacos utilizados para producir sedación en caballos se dividen en las fenotiazinas representadas por la acepromazina; benzodiazepinas, entre las cuales se encuentran el diazepam, midazolam, clonazepam y zolazepam; y los agonistas α_2 adrenérgicos, siendo sus principales representantes en medicina veterinaria la xilacina, romifidina, detomidina y medetomidina (Hall y col. 2001).

Algunos de estos fármacos son utilizados en la premedicación anestésica. Los agentes preanestésicos son utilizados para proteger al paciente de algunos efectos colaterales del procedimiento anestésico, para reducir la excitación, disminuir la cantidad de anestésico requerido o para mejorar la recuperación y disminuir el dolor postanestésico (Short, 1974).

3.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS AGONISTAS α_2 ADRENÉRGICOS

Los fármacos de este grupo actúan estimulando los receptores adrenérgicos α_2 , localizados mayormente en el SNC y Sistema Nervioso Periférico (SNP) principalmente a nivel presináptico, además de otras ubicaciones como hígado, páncreas, riñón, plaquetas y ojo, donde se han definido funciones fisiológicas específicas (Moss y Craigo, 1998; Muir y col. 2001).

Estos receptores están asociados a proteína G inhibitoria (Gi), la cual inhibe la adenilciclasa, reduciendo la concentración de AMPc, lo que disminuye la activación de proteínas intracelulares, las que regulan el movimiento del Ca²⁺ intracelular, por lo que se produce una inhibición en la secreción de noradrenalina (Meana y García-Sevilla, 1997). El resultado de esto y el objetivo de la administración de los agonistas α_2 adrenérgicos es producir sedación, analgesia y relajación muscular, aunque su administración puede generar efectos colaterales muchas veces indeseados como ataxia, efectos cardiovasculares, respiratorios, renales, endocrinos y reproductivos (Daunt, 1995).

Hainisch (2001) reporta que la administración endovenosa de fármacos agonistas α_2 adrenérgicos en forma de bolo endovenoso 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 deben administrar consecutivos bolos endovenosos a medida que el procedimiento lo requiera. Las dificultades de las nuevas administraciones son un aumento en el grado de ataxia y una fluctuación en la profundidad de la sedación con cada inyección adicional que se utiliza, lo que puede dificultar el procedimiento que se esté realizando.

3.1.1. Sedación

Clarke y Hall (1969) demostraron por primera vez el efecto sedativo de los agonistas α_2 en caballos, mediante la utilización de xilacina.

Estos fármacos producen una depresión del sistema nervioso central, y consecuentemente sedación mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos presinápticos α_2 tanto en el sistema nervioso central como periféricamente. Esto reduce la liberación de noradrenalina a nivel central y periférico. El resultado de esto es una disminución tanto de las terminales simpáticas del SNC como de las catecolaminas circulantes y otras sustancias relacionadas con el estrés (Muir y col. 2001).

A nivel central los receptores α_2 adrenérgicos se encuentran concentrados en un pequeño núcleo nervioso llamado Locus coeruleus (LC), también denominado "núcleo pigmentado de la protuberancia", donde se encuentran gran parte de las neuronas noradrenérgicas del encéfalo y de donde se originan virtualmente todas las aferencias noradrenérgicas al cerebro. Este núcleo está compuesto por aproximadamente 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

rostralateral, bajo el piso del IV ventrículo), con proyecciones en varias áreas del cerebro, cerebelo y medula espinal. Las neuronas del LC tienen tanto ramas axonales ascendentes como descendentes. Las descendentes van a la médula, predominantemente al cuerno ventral y al tronco cerebral. Las ascendentes terminan en el diencefalo, cerebelo, base del cerebro anterior y en el neocórtex, configurando una extensa red. El LC recibe aferencias de muchas o posiblemente todas las modalidades sensoriales de la periferia, a través de dos núcleos del tronco encefálico, 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. Además es el centro crucial de la atención (atención al medio) (Court y col. 1997).

La acción sedativa producida por fármacos agonistas α_2 parece deberse a una depresión de las neuronas del LC, lo cual reduce su capacidad de excitabilidad frente a estímulos sensoriales o de alerta (Stenberg, 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 además de una disminución de las 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).

Aunque el efecto sedativo de estos fármacos le entrega a los operadores del animal cierta seguridad durante los procedimientos, debe tenerse presente que aunque algunos caballos bajo el efecto de agonistas α_2 parecen estar bien sedados, pueden responder ante una estimulación (Clarke y Hall, 1969), incluso caballos sedados con xilacina pueden responder con una patada muy bien dirigida (Clarke y Taylor, 1986).

Los efectos en el SNC de los agonistas α_2 pueden revertirse con la administración de antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , dentro de los que se encuentran yohimbina, tolazolina y atipamezol (Muir y col. 2001).

3.1.2. Analgesia

El principal uso de los agonistas α_2 adrenérgicos es por su efecto central de profunda sedación. Sin embargo, ellos pueden entregar analgesia mediante acción espinal y central incluso a dosis subsedativas (Vainio y col. 1986).

Se sabe que el efecto analgésico que poseen los fármacos agonistas α_2 se obtiene mediante la estimulación de una extensa población de receptores α_2 adrenérgicos (Stenberg, 1989), los que según Fleetwood-Walker y col. (1985) están localizados en el cuerno dorsal de la médula espinal, en donde pueden inhibir la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P (Kuraishi y col. 1985), sustancia neurotransmisora polipeptídica sintetizada por el organismo, y endorfinas, además de activar neuronas serotoninérgicas (Kulka, 1996), obteniendo como resultado una inhibición de la transmisión de impulsos nociceptivos desde la medula espinal hacia el cerebro (Stenberg, 1989).

De la misma manera, Kulka (1996) sostiene que el efecto antinociceptivo de los agonistas α_2 es mediado por la activación de sistemas noradrenérgicos inhibitorios descendentes. Guo y col. (1996) sostienen que parte del mecanismo por el cual dexmedetomidina, un agonista α_2 , produce un efecto antinociceptivo, además de estar mediado predominantemente en la médula espinal, está dado por una acción directa en el LC. Además, Daunt y Steffey (2002) señalan que los agentes α_2 adrenérgicos producen analgesia mediante la estimulación de receptores opiáceos o incluso mediante la alteración en la síntesis de prostaglandinas.

Respecto a la duración y grado de analgesia, existen variaciones entre los diferentes estudios, que pueden deberse a que los diferentes tipos de dolor responden de manera distinta a las drogas analgésicas (Nolan y col. 1986). Sin embargo Thurmon y Benson (1995), señalan que en general el efecto analgésico de los 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 estos fármacos. Además se ha identificado que la intensidad y potencia de la analgesia de estos fármacos varía en las diferentes áreas del cuerpo.

También se ha demostrado la existencia de una interacción sinérgica entre clonidina, un agonista α_2 , y la acción opiácea a través del receptor opiáceo delta, por lo que la combinación puede incrementar convenientemente el grado de analgesia (Drasner y Fields, 1988). Incluso en humanos se han utilizado combinaciones de opioides y clonidina, en pacientes oncológicos, pudiendo controlar eficientemente el dolor (Kulka, 1996).

Quartilho y col. (2004), a raíz de un estudio realizado en ratas, sostienen la existencia de tolerancia antinociceptiva e hipersensibilidad sensorial producida por los agonistas α_2 adrenérgicos, por lo que aconsejan a los clínicos tomar atención por una posible hiperalgesia paradójica inducida por estos fármacos.

3.1.3. Relajación muscular

La hipotonía muscular causada por los fármacos agonistas α_2 , se debe a una disminución del flujo simpático desde la médula espinal hacia las raíces ventrales, los que contienen fibras nerviosas motoras γ , las cuales inervan 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 determinada. 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 (Espinosa, 2000).

3.1.4. Efectos cardiovasculares

A nivel cardiovascular la administración de fármacos agonistas α_2 adrenérgicos producen una reducción de la frecuencia cardiaca debido a la disminución de las salidas simpáticas del sistema nervioso central y al aumento de la actividad parasimpática (Muir y col. 2001).

La administración endovenosa de los α_2 produce una hipertensión inicial transitoria (dependiendo de la dosis de administración), seguida de una leve pero prolongada hipotensión (Garner y col. 1971), lo que se debe a la disminución de la liberación de noradrenalina tanto en las salidas simpáticas del SNC como en los terminales nerviosos simpáticos (Muir y col. 2001). Esta hipertensión, producida por la estimulación de los adrenoreceptores α_1 y α_2 y según England y Clarke (1996), mediada periféricamente, ocurre de manera rápida y generalmente dentro de dos a diez minutos post administración.

Debido a la disminución de la frecuencia cardiaca y coincidentemente con un aumento de la resistencia vascular periférica, el gasto cardiaco puede disminuir en un 30 a 50%, (Muir y col. 2001). Esta disminución del gasto cardiaco ocurre rápidamente post administración y es seguida de un lento retorno a la normalidad (Clarke y Hall, 1969; Wagner y col. 1991). Algunos estudios han notado que el momento de mayor reducción del gasto cardiaco coincide con el pick de la fase hipertensiva. La disminución en el gasto cardiaco es probablemente el resultado de la bradicardia, reducida presión de llenado, aumento de la resistencia vascular periférica y un incremento en el post-llenado cardiaco (Housman, 1990; Daunt y col. 1993).

Estos fármacos pueden iniciar un bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado y rara vez producen bloqueos auriculoventriculares completos o de tercer grado (Muir y col. 2001). Los bloqueos cardiacos, de carácter dosis dependiente, generalmente acompañan a la bradicardia y son de tipo auriculoventricular más frecuentemente, aunque puede ser sinoauricular o de ambas formas en el mismo animal (McCashin y Gabel, 1975). En la mayoría de los animales, el bloqueo cardiaco es más intenso en los primeros minutos post administración, tiempo después del cual la frecuencia cardiaca se incrementa y los bloqueos cardiacos desaparecen (England y Clarke, 1996).

3.1.5. Efectos respiratorios

Dosis altas de fármacos agonistas α_2 adrenérgicos administrados por vía endovenosa causan depresión respiratoria (Jones y Young, 1991) produciendo una reducción del volumen y la frecuencia respiratoria. Esto se traduce en un descenso global del volumen por minuto (Muir y col. 2001) y en una alteración de la concentración arterial de gases luego de su administración (England y Clarke, 1996). Muir y col. (1979) demostraron que xilacina causa una pequeña disminución en la concentración arterial de oxígeno y un incremento en la concentración de dióxido de carbono, siendo estas variaciones estadísticamente no significativas.

Estos efectos respiratorios se deben a que los agonistas α_2 deprimen los centros respiratorios a nivel central, reducen la sensibilidad del centro respiratorio y elevan el umbral ante los aumentos de la PCO_2 (Muir y col. 2001). Sin embargo, la alteración de los gases sanguíneos arteriales y del pH son mínimas debido a que la ventilación alveolar disminuye muy poco (Short y col. 1984).

Hall y Clarke (1983), indican que la xilacina relaja la musculatura de las vías aéreas superiores, especialmente las del paladar blando, por lo que deben usarse con precaución en equinos con obstrucción respiratoria.

3.1.6. Efectos renales

Los fármacos agonistas α_2 adrenérgicos 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 antidiurética (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, produciendo mediante 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).

Así mismo, Maze y Tranquilli (1991) sostienen que el mecanismo mediante el cual los α_2 producen diuresis es un incremento de la tasa de filtración glomerular, inhibición de la liberación de la hormona antidiurética y un incremento del factor natriurético atrial. Consecuentemente y además de favorecer la diuresis, aumentan la excreción de sodio y agua (Muir y col. 2001). El grado y duración de la diuresis producida por la mayoría de los α_2 es similar (England y col. 1992).

La disminución de la liberación de insulina se debe a la estimulación de los receptores α_2 presinápticos del páncreas, lo que provoca una elevación de la concentración plasmática de glucosa y de la glucosuria (Muir y col. 2001).

3.1.7. Efectos gastrointestinales

El efecto de la administración de los agonistas α_2 sobre el sistema gastrointestinal es un aumento de la salivación y una disminución de la motilidad intestinal mediada por el nervio vago (Maze y Tranquilli, 1991).

Tanto xilacina como detomidina reducen el flujo de sangre arterial al ciego, debido a una vasoconstricción de los vasos sanguíneos cecales, lo que se traduce en una disminución de una actividad mecánica del ciego por aproximadamente 2 horas posterior a la administración de xilacina en dosis de 1,1 mg/kg (Schoffemeer y Mulder, 1984).

3.1.8. Efectos en el sistema reproductivo

Se ha demostrado que la administración de los α_2 produce un incremento en la presión intrauterina, produciéndose en grados similares en yeguas tratadas con xilacina, detomidina y romifidina (Schatzmann y col. 1994). Sin embargo, la administración de detomidina durante el preñez es posible en yeguas debido a que el incremento de la actividad uterina no es suficiente para producir aborto (Jedreuch y col. 1989). En general, tampoco producen efectos manifiestos sobre la gestación o el parto, aunque la xilacina puede inducir el parto prematuro en vacas debido a que en rumiantes su efecto es parecido a la oxitocina, característica que no ha sido evidenciada en yeguas ni en pequeños animales. En machos la administración de agonistas α_2 puede producir protrusión peneana (Muir y col. 2001).

3.2. DETOMIDINA

Detomidina es un fármaco agonista α_2 adrenérgico cuyas propiedades farmacológicas son las típicas de su grupo (Hall y col. 2001). Fue usado por primera vez por Alitalo y Vainio en 1982 (Alitalo, 1986) y su uso en caballos ha sido usada en Escandinavia y en el Reino Unido desde hace aproximadamente 20 años (Daunt, 1995).

En potencia sedativa es similar a la clonidina y posee un efecto de aproximadamente 10 veces la magnitud y duración de la xilacina (ambos son agonistas α_2) (Daunt, 1995), aunque esta comparación depende en algunos casos de la especie animal (Hall y col. 2001).

La dosis recomendada de detomidina es de 0,02 a 0,04 mg/kg por vía endovenosa o intramuscular, aunque en muchos casos estas dosis pueden ser reducidas significativamente adecuándose a la respuesta clínica. En general dosis endovenosas de 0,005 a 0,01 mg/kg son adecuadas para producir sedación rutinaria y 0,02 mg/kg es más efectiva en caballos complicados o si se desea que la duración de la sedación sea más prolongada. Si la administración endovenosa es difícil para el personal, las dosis inicialmente recomendadas (0,02-0,04 mg/kg) pueden ser administradas vía intramuscular aunque por esta vía de administración se requieren de 20 a 30 minutos para lograr el máximo efecto farmacológico. De todos modos la disposición y la condición física del caballo pueden afectar la dosis requerida, siendo conveniente y suficiente para caballos dóciles la administración de dosis bajas. De todos modos debe tenerse en cuenta que debido a que los volúmenes de administración requeridos de detomidina son muy pequeños es fácil sobredosificarla (Daunt, 1995).

Las dosis endovenosas más bajas de detomidina (0,005 a 0,01 mg/kg) producen grados de sedación y analgesia similares a la dosis endovenosa estándar de xilacina (1.1 mg/kg) en eficacia y duración. Dosis más altas de detomidina (0,02 a 0,16 mg/kg) proveen una sedación y analgesia más profunda y de mayor duración (Lowe y Hilfiger, 1986). Además Hamm y col. (1995) demostraron que aunque romifidina produce una muy buena sedación, detomidina produce una sedación más profunda y de mayor duración, con un mayor descenso de la cabeza (indicador de sedación). La mayor potencia de detomidina comparativamente con xilacina y romifidina se debe fundamentalmente a que este fármaco posee una mayor afinidad por los receptores adrenérgicos α_2 (Muir y col. 2001).

Según England y Clarke (1996), los cambios en el comportamiento del paciente generados por detomidina son similares a los generados por xilacina. El efecto sedativo luego de la administración de un bolo endovenoso se evidencia a partir de los 2 minutos luego de la administración endovenosa y finaliza pasados los 30 a 200 minutos dependiendo de la dosis de administración.

La analgesia producida por la administración de detomidina es intensa, prolongada y dosis dependiente (Kamerling y col. 1988). Además la naturaleza del efecto analgésico de detomidina parece ser amplia, ya que frente a un estímulo experimental puede producir una

respuesta reducida y en caballos que cursan con un cuadro de cólico es capaz de producir una respuesta clínica (Jochle, 1990).

Aun más, Jochle y col. (1989) luego de realizar un estudio comparativo en caballos con cólico concluyeron que detomidina entrega una analgesia más efectiva que xilacina, butorfanol y flunixin meglumine, sin estar asociada con un incremento en la mortalidad.

Los efectos de detomidina han sido observados principalmente en la administración de bolos y son de manera frecuente acompañados de efectos colaterales, principalmente una prolongada ataxia, cambios cardiovasculares marcados y prolongado tiempo de recuperación (England y col. 1992). Los cambios cardiovasculares descritos son bradicardia con bloqueos cardíacos asociados a una hipertensión arterial inicial de duración dosis dependiente seguida de una hipotensión mantenida. También puede observarse una baja frecuencia respiratoria, transpiración, piloerección, temores musculares, hiperglicemia, aumento de la diuresis y disminución de la motilidad intestinal (Hall y col. 2001). A diferencia de la xilacina, detomidina puede ser usada de forma segura en vacas y yeguas preñadas, ya que no influye considerablemente en la actividad uterina (Jedruch y col. 1989; Daunt, 1995).

England y col. (1992) demostraron que detomidina tiene un mayor efecto y una duración de acción más larga sobre el ritmo cardíaco comparado con dosis equiseditivas de xilacina y romifidina. Adicionalmente a la disminución del gasto cardíaco inducida por la frecuencia cardíaca, la administración de detomidina causa un efecto inótrupo negativo (Sarazan y col. 1989).

El mayor grado de ataxia y de efectos cardiovasculares ocurren en los primeros 5 minutos luego de la administración endovenosa en forma de bolo (Wilson y col. 2002). England y col. (1992) compararon romifidina, xilacina y detomidina, concluyendo que la detomidina en dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produce mayor ataxia que 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romifidina y similar ataxia que 1 mg/kg de xilacina, aunque de una duración mayor.

A pesar de que detomidina profundiza y disminuye la frecuencia respiratoria, la presión arterial de dióxido de carbono (CO_2) no se incrementa significativamente posterior a su administración ni hay cambios significativos en la presión de oxígeno (Wagner y col. 1991).

Clarke y Taylor (1986) administraron detomidina a caballos en dosis que iban de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, permaneciendo los equinos de pie en todos los casos, aunque en las más altas dosis la sedación y efectos colaterales fueron muy prolongados, lo que demostró el alto índice terapéutico que posee este fármaco.

La acción de detomidina puede ser revertida usando un antagonista α_2 específico y potente, el atipamezol. Las dosis recomendadas de este fármaco son de 60 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, de la que depende el grado de sedación residual (Hall y col. 2001). Comparado con yohimbina, el atipamezol tiene mayor especificidad por los receptores α_2 que por α_1 y por lo tanto su antagonismo es mayor (Muir y col. 2001).

En base a estos antecedentes, en este trabajo fueron planteadas las siguientes hipótesis:

H1: La administración de infusiones endovenosas de detomidina en equinos produce efectos sedativos y analgésicos acorde a su concentración.

H2: La administración de infusiones endovenosas de detomidina en equinos produce depresión cardiorrespiratoria acorde a su concentración.

3.3. OBJETIVO

Evaluar los efectos sedativos, analgésicos y sobre variables cardiorrespiratorias de la administración endovenosa de tres diferentes infusiones de detomidina en equinos.

4.- MATERIAL Y MÉTODO

4.1. MATERIAL

4.1.1. Animales

Se emplearon 6 yeguas mestizas con un promedio de $4,2 \pm 1$ años de edad y 292 ± 54 kg., elegidas al azar de la población disponible en el Fundo Teja Norte de la Universidad Austral de Chile. Las yeguas seleccionadas fueron sometidas a un examen clínico general para certificar que se encontraran clínicamente sanas.

4.1.2. Fármacos

- Detomidina, 1 frasco de 20 ml. al 1%. *
- 1 Frasco de 100 ml de lidocaína al 2 %. **

4.1.3. Instrumental

- 24 Cánulas i.v. de 14 Gauges y 50 mm de longitud.
- 24 Sueros fisiológicos de 500 ml.
- 24 Pares de guantes quirúrgicos estériles.
- 24 Jeringas de 10 ml, con agujas estériles de 21 G.
- 1 Termómetro.
- 1 Cinta métrica.
- 1 Carrete de nylon de 0,25 mm.
- 1 Frasco de 50 ml de heparina al 1:1000.
- 1 Frasco de 500 ml de povidona yodada al 10 %.
- Monitor multiparámetro Datascope Trio.
- 1 Fonendoscopio.
- 1 Electroestimulador (Anexo 1)

4.2. MÉTODO

4.2.1. Ubicación

Este trabajo fue realizado en el Hospital Veterinario del Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

4.2.2. Condiciones experimentales

Durante la etapa experimental las yeguas fueron mantenidas a pastoreo en praderas naturales y con agua a libre disposición.

* Dormosedan, Laboratorio Pfizer, Finlandia

** Lidocaína 2 %, Laboratorio Veterquímica, Chile.

4.2.3. Preparación de las infusiones

- Infusión A: 500 ml de suero fisiológico.
- Infusión B: 499,5 ml de suero ringer lactato más 0,5 ml de detomidina al 1%, obteniendo una concentración de 10 µg/ml de detomidina.
- Infusión C: 499 ml de suero ringer lactato más 1 ml de detomidina al 1%, obteniendo una concentración de 20 µg/ml de detomidina.
- Infusión D: 498,5 ml de suero ringer lactato más 1,5 ml de detomidina al 1%, obteniendo una concentración de 30 µg/ml de detomidina.

4.2.4. Tratamientos farmacológicos

Se utilizaron cuatro grupos experimentales, compuestos por las 6 yeguas. Cada uno de los grupos fue sometido a los siguientes tratamientos:

Tratamiento Control: Se administró 0,01 ml/kg/min. de la infusión A, correspondiente a suero fisiológico desde el minuto 0 al 120.

Tratamiento D10: Se administró 0,01 ml/kg/min. de la infusión B, equivalente a 0,1 µg/kg/min. de detomidina desde el minuto 0 al 120.

Tratamiento D20: Se administró 0,01 ml/kg/min. de la infusión C, equivalente a 0,2 µg/kg/min. de detomidina desde el minuto 0 al 120.

Tratamiento D30: Se administró 0,01 ml/kg/min. de la infusión D, equivalente a 0,3 µg/kg/min. de detomidina desde el minuto 0 al 120.

De esta manera se establecieron los grupos Control, D10, D20 y D30.

Con la finalidad de disminuir la subjetividad en la obtención de los datos, estos fueron obtenidos por dos evaluadores, los que además desconocían el tratamiento que se estaba realizando.

Para la administración de los tratamientos y la obtención de los datos a analizar las yeguas fueron introducidas a un brete metálico. Entre cada tratamiento existió una semana de reposo, con la finalidad de que las yeguas metabolizaran y eliminaran el fármaco y que éste no interactuara con el tratamiento siguiente.

4.2.5. Variables analizadas

4.2.5.1. Analgesia: Se midió la respuesta de las yeguas frente a estímulos provocados por descargas eléctricas a diferentes voltajes provenientes de un electroestimulador (anexo 1) en 4 dermatomas (zonas cutáneas) distintos al lado derecho del equino (a nivel del músculo semitendinoso, grupa, pliegue de la babilla y tórax a la altura del 5° espacio intercostal), determinándose el mínimo voltaje generador de respuesta en cada zona. Detalles gráficos de muestran en el anexo 4.

4.2.5.2. Variables sedativas

4.2.5.2.1. Grado de sedación: Se midió y categorizó la respuesta frente a estímulos auditivos y táctiles. Los estímulos auditivos fueron aplausos con las manos atrás y en frente del caballo infundido, golpes en las barandas del brete con una vara metálica y ruidos provocados por el movimiento del observador alrededor del caballo. Los estímulos táctiles consistieron en pasar la punta de un lápiz a través del rodete coronario y comprimir con una pinza diente de ratón un pliegue cutáneo en la región de la rodilla, codo y zona perianal. Para la categorización del grado de sedación se utilizó la escala subjetiva que se muestra en el anexo 2.

4.2.5.2.2. Altura de cabeza: Utilizando una cinta métrica, se midió en diferentes tiempos la distancia en centímetros entre el mentón y el suelo. A fin de uniformar esta variable los valores fueron expresados en porcentaje.

4.2.5.2.3. Distancia entre orejas: Utilizando una cinta métrica, se midió la distancia en centímetros entre las dos puntas de las orejas. A fin de uniformar esta variable los valores fueron expresados en porcentaje.

4.2.5.2.4. Ataxia: Se midió y categorizó la posición espacial de las extremidades, la distribución del peso, simetría de la grupa, rectitud de la columna vertebral y apoyo del cuerpo en las barandas del brete. Para la categorización del grado de ataxia se utilizó la escala subjetiva que se muestra en el anexo 3.

4.2.5.3. Variables fisiológicas

4.2.5.3.1. Frecuencia cardiaca: Se midió en latidos por minuto mediante auscultación cardiaca indirecta con un fonendoscopio.

4.2.5.3.2. Frecuencia respiratoria: Se midió en ciclos respiratorios por minuto mediante auscultación traqueal con un fonendoscopio.

4.2.5.3.3. Presión Arterial Media: Se midió de manera indirecta mediante oscilometría en la base de la cola, utilizando un monitor multiparámetro Datascope Trio ®.

4.2.5.3.4. Temperatura corporal: Se midió a través de la temperatura rectal con un termómetro.

4.2.5.4. Variables electrocardiográficas: Se determinó la presencia de arritmias, analizando la variación del intervalo PQ y el comportamiento de las demás variables electrocardiográficas.

Cada una de estas variables fue monitoreada en los minutos -10, 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135 y 150 y fueron registradas en una ficha (Anexo 5).

Con el objeto de evitar efectos visuales durante la obtención de los datos en estudio, les fueron tapados ambos ojos con una toalla a cada yegua desde el minuto -20 hasta el minuto 150.

4.2.6. Etapas del experimento

4.2.6.1. Etapa Pre-experimental: En esta etapa se eligieron aleatoriamente los equinos de la población existente en el Fundo Teja Norte de la Universidad Austral de Chile. Luego de la selección del grupo se le realizó a cada yegua un examen clínico general para descartar algún estado patológico clínico.

4.2.6.2. Etapa Experimental

4.2.6.2.1. Preparación de los animales: Previo al experimento las yeguas se mantuvieron en reposo, con 12 horas de ayuno y agua a libre disposición. Se depiló un área de 5x5 centímetros a nivel del tercio medio del surco yugular derecho, se desinfectó con povidona yodada al 3 % el área depilada y se inyectó 1 ml de lidocaína en el tejido subcutáneo sobre la proyección de la vena yugular derecha en esta zona. Posteriormente se desinfectó nuevamente la zona con alcohol y povidona yodada. Con posterioridad a la desinfección, se cateterizó la vena yugular en la zona de inoculación de la lidocaína y se fijó el catéter a la piel mediante un punto de sutura para luego heparinizar el catéter.

4.2.6.2.2. Periodo pre-sedativo: Se inició en el minuto -10. Durante este periodo se midieron las variables en estudio y se determinaron los valores basales de cada individuo para cada variable.

4.2.6.2.3. Periodo sedativo: Se inició en el minuto 0 con el inicio de la infusión endovenosa y finalizó en el minuto 120 con la suspensión de la infusión endovenosa.

4.2.6.2.4. Periodo post-sedativo: Comenzó en el minuto 120 y finalizó en el minuto 150.

4.2.7. Análisis Estadístico

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

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), siendo paramétrico o no paramétrico dependiendo de los resultados obtenidos. Se utilizó un nivel de confianza del 95%.

5. RESULTADOS

5.1. ANALGESIA

El promedio de los mínimos voltajes generadores de respuesta iniciales (valores basales) en los cuatro dermatomas utilizados fue de 67 ± 14 volts para el grupo Control, 62 ± 15 volts para el grupo D10, 61 ± 17 volts para el grupo D20 y 68 ± 14 volts para el grupo D30. En el grupo Control estos valores se mantuvieron relativamente constantes a lo largo del tiempo, mientras que en los grupos infundidos con detomidina los valores aumentaron a partir del inicio del tratamiento y de manera significativa respecto al grupo Control ($p < 0,05$) a partir del minuto 90, 60 y 15 respectivamente en cada grupo (Gráfico 1).

Dentro de cada grupo y respecto a los valores basales, estos aumentos de voltaje fueron significativos ($p < 0,05$) en el grupo D10 a partir del minuto 75, presentando sus máximos valores en los minutos 90 y 120 con un 28% y 29% de incremento respectivamente. En el grupo D20 este aumento fue significativo ($p < 0,05$) a partir del minuto 30, presentando los mayores voltajes en los minutos 60 y 75 con un 34% de aumento en ambos tiempos. En el grupo D30 el aumento de los voltajes fue significativo ($p < 0,05$) a partir del minuto 30 de infusión y los mayores aumentos porcentuales de los voltajes de reacción fueron registrados en los minutos 75, 120 y 135 con un incremento de 29%, 31% y 29% respectivamente. Posteriormente los voltajes de reacción disminuyeron en todos los grupos. En el grupo D10 esta disminución ocurrió a partir del momento de la suspensión de la infusión (min. 120) y fue significativa ($p < 0,05$) en el minuto 135. En el grupo D20 los valores comienzan a disminuir de manera no significativa ($p > 0,05$), a partir del minuto 90. En el grupo D30 el promedio de los voltajes disminuyó a partir del momento de la suspensión de las infusiones aunque de manera no significativa ($p > 0,05$) (Gráfico 1).

Al realizar comparaciones entre los grupos infundidos con detomidina se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo D30 y los demás grupos. Las diferencias con el grupo D10 se presentaron a partir del minuto 60, mientras que las diferencias con el grupo D20 se presentaron desde el minuto 120 en adelante (Gráfico 1 y anexo 6).

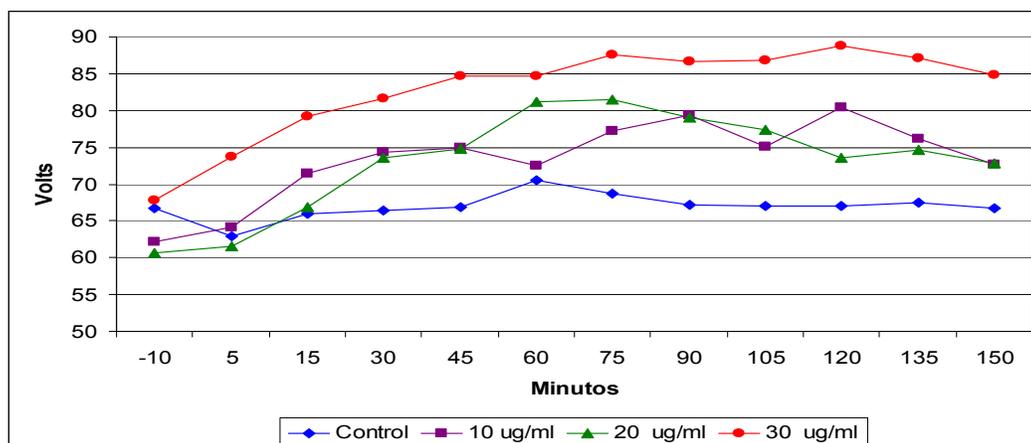


Gráfico 1. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio de los voltajes de reacción en los distintos dermatomas en equinos a través del tiempo (n=6).

5.2. SEDACIÓN

5.2.1. Grado de sedación

En el periodo pre-sedativo los grupos Control, D10, D20 y D30 no mostraron signos de sedación, asignándole a cada uno de estos grupos un valor basal de 0 puntos.

Los grupos D10, D20 y D30 presentaron signos de sedación post-administración de las infusiones endovenosas, tales como disminución de la atención al medio, descenso de la cabeza, aumento de la distancia entre orejas y descenso del labio inferior. Luego del inicio de la infusión endovenosa en los tres grupos hubo un aumento del puntaje de sedación, a partir del minuto 15 de infusión en los grupos D10 y D20, y desde el minuto 5 en adelante en el grupo D30. Respecto al grupo Control estos aumentos fueron significativos en los tres grupos a partir del minuto 45. Este aumento registró el máximo puntaje de sedación en los grupos D10 y D20 a partir del minuto 30 de infusión con un valor de 1,0 punto, mientras que en el grupo D30 el máximo puntaje de sedación fue alcanzado en el minuto 90 de infusión con un valor de 2,5 puntos (Gráfico 2).

Posterior a esto y luego de una mantención en el tiempo de estos valores, los 3 grupos presentaron una disminución del puntaje de sedación, siendo significativa respecto al tratamiento Control ($p < 0,05$) en los grupos D10 y D20 a partir de los minutos 75 en ambos grupos (Gráfico 2).

Al realizar comparaciones entre los grupos infundidos con detomidina sólo hubo diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo D10 y el y el grupo D30 en el minuto 150 (Anexo 7).

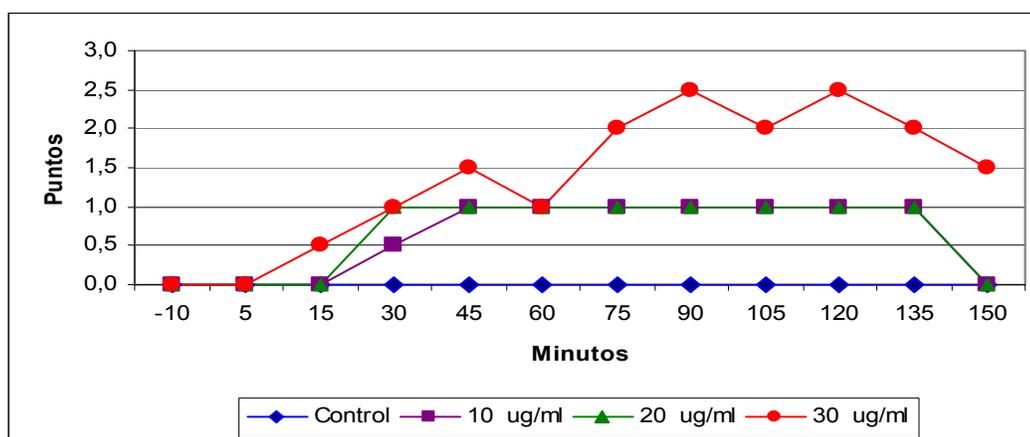


Gráfico 2. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre la mediana de los puntajes de sedación en equinos a través del tiempo (n=6).

5.2.2. Altura de la cabeza

La distancia inicial entre el mentón y el suelo (valores basales) para los grupos Control, D10, D20 y D30 fue de $90 \pm 6,4$ cm., $99 \pm 13,5$ cm., $97 \pm 10,9$ cm. y $97 \pm 8,0$ cm. respectivamente. En el grupo Control estos valores se mantuvieron relativamente constantes a lo largo del estudio, mientras que en los grupos tratados con detomidina post administración hubo una disminución de la altura de la cabeza, siendo significativa respecto al grupo Control ($p < 0,05$) en el minuto 105 para el grupo D10, y en los grupos D20 y D30 a partir de los minutos 30 y 15 respectivamente.

Dentro de cada grupo la disminución de la altura de la cabeza fue significativa respecto a los valores basales ($p < 0,05$) a partir del minuto 30 en los grupos D10 y D20 y desde el minuto 15 en adelante para el grupo D30. Las máximas disminuciones porcentuales de la distancia entre el mentón y el suelo respecto a los valores basales se registraron en el minuto 120 para el grupo D10, con una disminución de 34 %; en el minuto 90 para el grupo D20 con una disminución del 50 %, manteniéndose este valor hasta el momento de la suspensión del tratamiento y en el minuto 90 de infusión para el grupo D30, con un 62 % de disminución (Gráfico 3).

Esta disminución de la altura de la cabeza se revirtió en los tres casos a partir de la suspensión de las infusiones (min. 120). Esto fue significativo ($p < 0,05$) sólo en los grupos D10 y D20 a partir del minuto 135 (Gráfico 3).

Al hacer comparaciones entre los tres grupos de este estudio, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el minuto 90 de infusión entre el grupo D10 y los grupos D20 y D30 (Anexo 8).

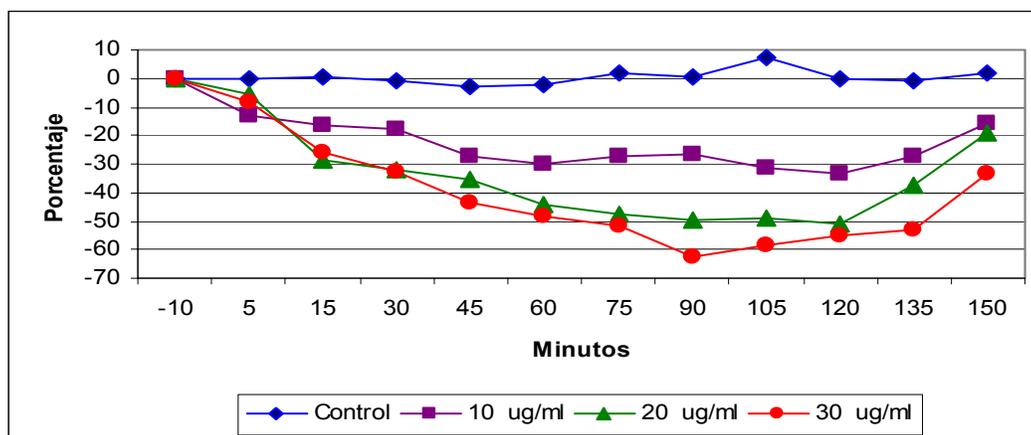


Gráfico 3. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio de los porcentajes de descenso de la cabeza en equinos a través del tiempo (n=6).

5.2.3. Distancia entre orejas

La distancia inicial entre orejas (valores basales) para los grupos Control, D10, D20 y D30 fue de $25 \pm 2,4$ cm., $25 \pm 3,9$ cm., $22 \pm 1,9$ cm. y $27 \pm 2,9$ cm. respectivamente. En el grupo Control estos valores se mantuvieron relativamente constantes a lo largo del tiempo de estudio mientras que en los grupos infundidos con detomidina hubo un aumento de la distancia entre orejas posterior al minuto 5 de infusión, siendo significativo respecto al grupo Control ($p < 0,05$) a partir del minuto 45 de infusión en los tres casos.

Dentro de cada grupo y respecto a los valores basales este aumento de la distancia entre orejas fue significativo ($p < 0,05$) sólo en los grupos D20 y D30 a partir de los minutos 30 y 60 respectivamente. El máximo aumento de la distancia entre las orejas respecto a los valores basales ocurrió en el minuto 120 para el grupo D10, con una distancia de 33 cm. equivalente a un incremento de 31%. En el grupo D20 la mayor distancia entre orejas ocurrió en el minuto 45 con 35 cm. correspondientes a un 58% de aumento y en el grupo D30 fue en el minuto 90 con una distancia de 37 cm. equivalentes a un incremento de 39% (Gráfico 4).

Este aumento de la distancia entre las orejas se revirtió de manera significativa ($p < 0,05$) para el grupo D20 en el minuto 150, y en el grupo D30 a partir del minuto 135 (Anexo 9).

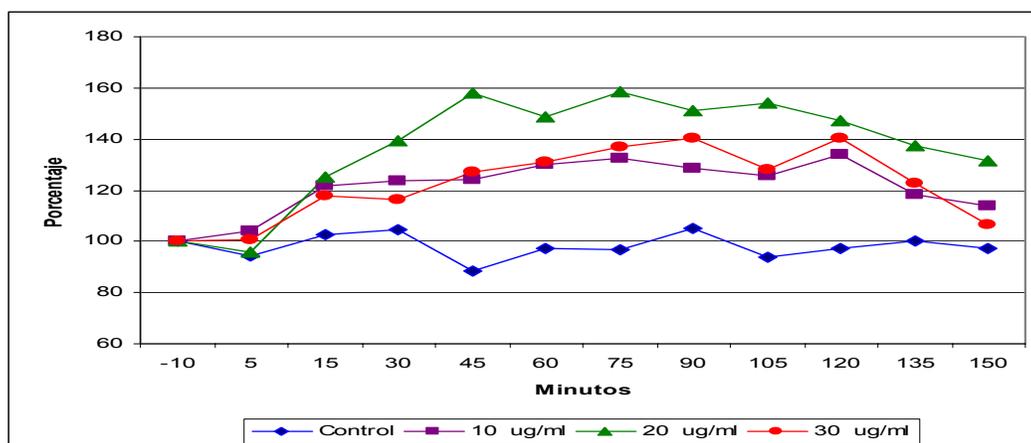


Gráfico 4. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio del porcentaje de la distancia entre orejas en equinos a través del tiempo (n=6).

5.2.4. Ataxia

En el periodo pre-sedativo los grupos D10, D20 y D30 no mostraron signos de ataxia, asignándole a cada uno de ellos un valor basal de 0 puntos. Posteriormente los 3 grupos mostraron signos de ataxia a partir del minuto 30 de infusión, tales como apoyo del cuerpo sobre las barandas del brete, flexión de miembros anteriores, asimetría de grupa, curvatura de la columna vertebral y en muy pocos casos cruzamiento de miembros posteriores (Gráfico 5).

A partir del minuto 30 de infusión los tres grupos presentaron un aumento significativo ($p < 0,05$) del puntaje de ataxia con respecto al grupo Control. En el grupo D10 el puntaje de ataxia se mantuvo constante desde el minuto 30 al 135 con un valor de 1,0 punto de ataxia, con excepción del minuto 90, en donde se presentó el mayor puntaje para esta variable con 1,5 puntos de ataxia. En este grupo, posterior al minuto 135, los valores de ataxia disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) a 0 puntos. El grupo D20 sólo se diferenció del grupo D10 en que a partir del minuto 30 los valores de ataxia se mantuvieron sin variaciones hasta el minuto 135 con un puntaje homogéneo de 1,0 punto. En el grupo D30 el puntaje de ataxia se incrementó constantemente, presentando su mayor puntaje en el minuto 105 con un valor de 2,0 puntos, para luego disminuir paulatina y significativamente ($p < 0,05$) hasta los 0 puntos de ataxia en el minuto 150 (Gráfico 5).

A pesar de que el grupo D30 alcanza grados de ataxia claramente superiores a los otros dos grupos, no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ellos (Anexo 10).

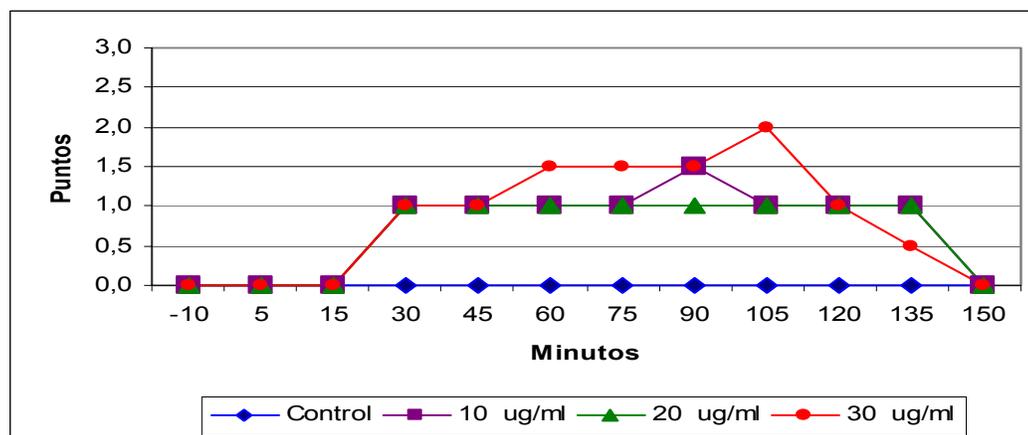


Gráfico 5. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre la mediana del puntaje de ataxia en equinos través del tiempo (n=6).

5.3. VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.3.1. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca inicial (valores basales) para los grupos Control, D10, D20 y D30 fue de $56 \pm 5,2$ lat./min., $56 \pm 5,3$ lat./min., $52 \pm 6,1$ lat./min. y $52 \pm 6,2$ lat./min. respectivamente. En el grupo Control la frecuencia cardiaca se mantuvo relativamente constante a lo largo del tiempo de estudio. En los tres grupos infundidos con detomidina se produjo una disminución constante de la frecuencia cardiaca post-administración, siendo significativa respecto al grupo Control ($p < 0,05$) sólo en los grupos D20 y D30 a partir de los 75 y 30 minutos de infusión respectivamente (Gráfico 6).

Dentro de cada grupo y respecto a los valores basales esta disminución de la frecuencia cardiaca fue significativa ($p < 0,05$) sólo en el minuto 90 para el grupo D10, en donde se produjo la máxima disminución de los latidos por minuto con un 24% de disminución, manteniéndose este valor hasta la suspensión de la infusión (min. 120). En el grupo D20 la disminución de los latidos por minuto fue significativa ($p < 0,05$) a partir del minuto 75 alcanzando su máxima disminución entre los minutos 75 y 90 con un 29% y 30% de disminución respectivamente. En el grupo D30 la disminución de la frecuencia cardiaca fue significativa ($p < 0,05$) a partir del minuto 30 de infusión, alcanzando la máxima disminución en el minuto 30 y en el minuto 120, con un 26% de descenso en ambos tiempos.

Posterior a la suspensión de las infusiones la frecuencia cardiaca se incrementó en los tres grupos. Este aumento fue significativo respecto al grupo Control ($p < 0,05$) sólo en los grupos D20 y D30 (Gráfico 6 y anexo 11).

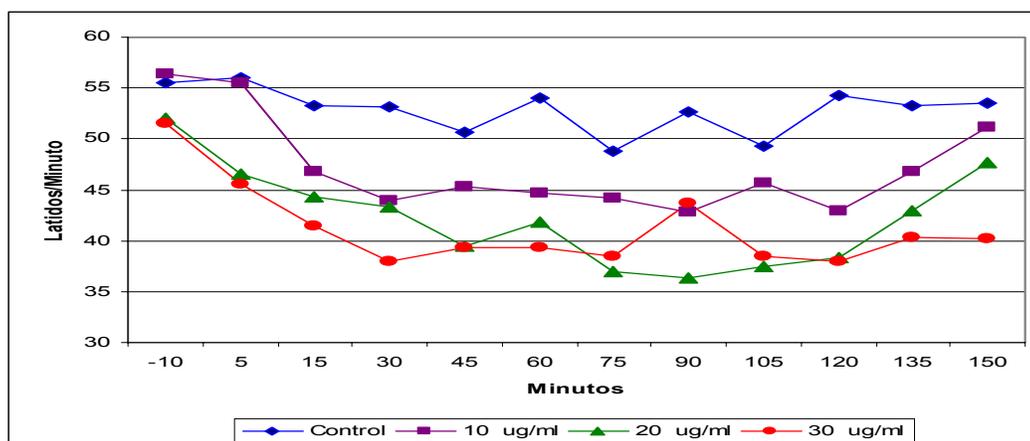


Gráfico 6. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio de la frecuencia cardiaca en equinos a través del tiempo (n=6).

5.3.2. Frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria inicial (valores basales) para los grupos Control, D10, D20 y D30 fue de $26 \pm 6,5$ cl/min., $34 \pm 13,9$ cl/min, $28 \pm 16,9$ cl/min. y $27 \pm 9,1$ cl/min respectivamente, no existiendo diferencias significativas ($p > 0,05$) entre estos valores. Tanto en el grupo Control como en los grupos infundidos con detomidina se produjo una disminución de la frecuencia respiratoria a través del tiempo, la que comienza a partir del inicio de la infusión hasta el minuto 150 (30 minutos después de la suspensión de la infusión), con excepción del grupo D30, en el cual la frecuencia respiratoria aumenta al inicio de la infusión, para luego descender a partir del minuto 15 (Gráfico 7).

Respecto al grupo Control, sólo en los grupos D10 y D20 hubo diferencias significativas ($p < 0,05$). Estas diferencias ocurrieron en el minuto 105 para el grupo D10 y entre los minutos 75 y 135 en el grupo D30.

Dentro de cada grupo y respecto sus valores basales, la disminución de los ciclos respiratorios por minuto fue significativa ($p < 0,05$) para el grupo Control en el minuto 120, momento en el que se produjo la máxima disminución correspondiente a un 32%. En el grupo D10 la disminución fue significativa ($p < 0,05$) desde el minuto 45 en adelante, presentando el valor mínimo en el minuto 120 con un 67% de disminución de la frecuencia respiratoria. En el grupo D20 la disminución fue significativa ($p < 0,05$) desde a partir del minuto 30 en adelante, presentándose la menor frecuencia respiratoria en el minuto 150 con una disminución de un 66%. En el grupo D30 la disminución de la frecuencia respiratoria fue significativa ($p < 0,05$) sólo en el minuto 150, donde alcanza su valor mínimo con una disminución de 57% (Gráfico 7 y anexo 12).

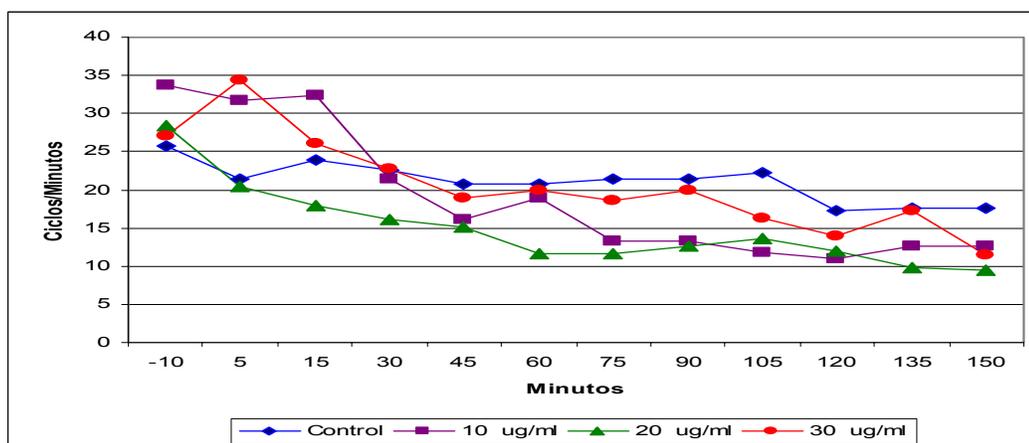


Gráfico 7. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio la frecuencia respiratoria en equinos a través del tiempo (n=6).

5.3.3. Presión arterial media (PAM)

Los valores iniciales entre los cuatro grupos son muy cercanos y se mantienen relativamente constantes a través del tiempo, aunque sin seguir una tendencia clara. Sólo en el minuto 150 se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo Control y grupo D20 (Gráfico 8).

Dentro de cada grupo sólo hubo diferencias significativas ($p < 0,05$) en el grupo D30, entre el minuto 15 y el minuto 105.

Al hacer comparaciones entre los tres grupos no se presentaron diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$) (Anexo 13).

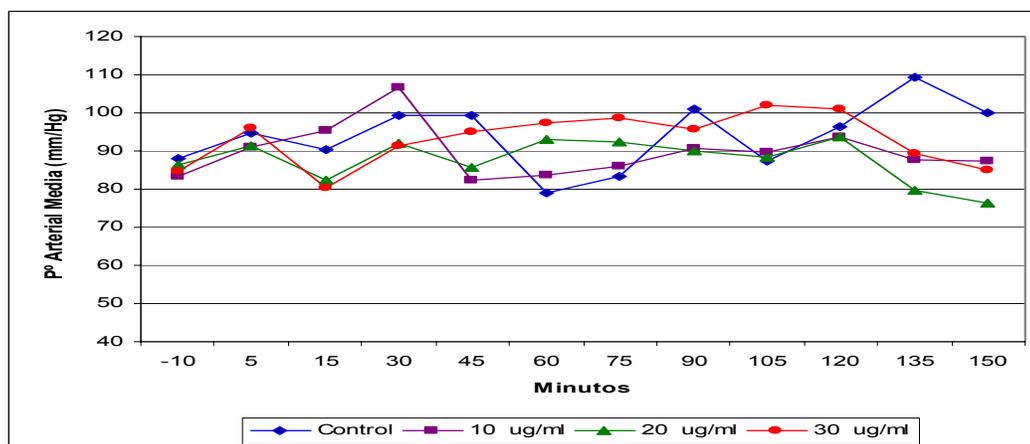


Gráfico 8. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio de la presión arterial media (PAM) en equinos a través del tiempo (n=6).

5.3.4. Temperatura corporal

La temperatura inicial (valores basales) para los grupos Control, D10, D20 y D30 fue de $38,3 \pm 0,29$ °C, $38,5 \pm 0,2$ °C, $38,5 \pm 0,29$ °C y $38,3 \pm 0,42$ °C respectivamente. En el grupo Control estos valores se mantuvieron relativamente constantes a lo largo del tiempo, mientras que en los grupos infundidos con detomidina hubo una disminución de la temperatura a partir del minuto 5 de infusión, con excepción del tratamiento D20, en el que comienza a disminuir a partir del minuto 15.

Respecto al grupo Control estas variaciones de temperatura difieren significativamente ($p < 0,05$) sólo en grupo D20, a partir de la suspensión de la infusión en adelante.

En los grupos D10, D20 y D30 hubo diferencias significativas respecto a los valores basales ($p < 0,05$) a partir del minuto 120, 105 y 150 respectivamente en cada grupo. Además las temperaturas más bajas alcanzadas en estos tres grupos se presentaron en el minuto 150, con disminuciones porcentuales respecto a los valores basales de 2,2%, 3,16% y 1,52% respectivamente en cada grupo (ver gráfico 9 y anexo 14).

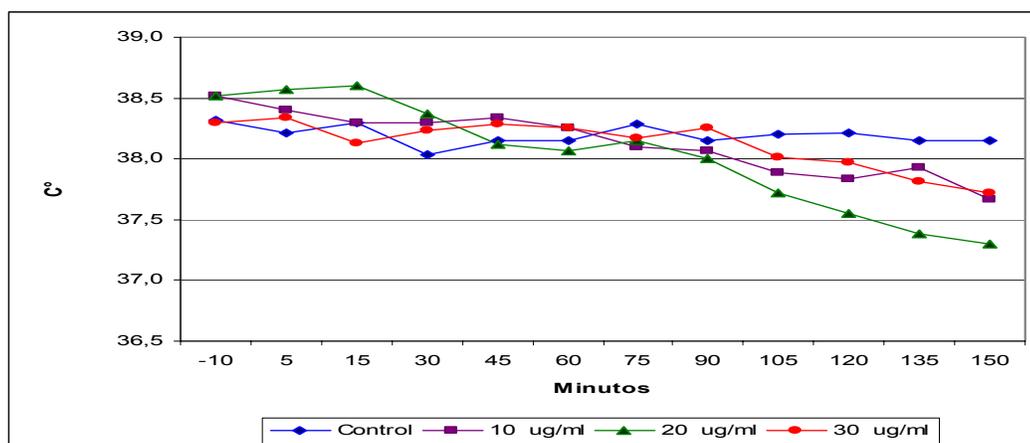


Gráfico 9. Efecto de diferentes infusiones de detomidina sobre el promedio de la temperatura corporal en equinos a través del tiempo (n=6).

5.3.5. Efectos colaterales

Los efectos colaterales observados durante este estudio son presentados en la tabla 1.

Tabla 1. Efectos colaterales en equinos infundidos con detomidina en concentraciones de 10 µg/ml (D10), 20 µg/ml (D20) y 30 µg/ml (D30) (en número de equinos que presentaron el efecto colateral por grupo) (n=6).

Efecto colateral	Control	D 10	D 20	D 30
Arritmias	0	0	1	2
Bloqueo cardiaco en 2º grado	0	0	1	2
Incremento en frec. de micción *	-	2	5	3
Estridor nasal	0	1	3	4
Tremores musculares	0	1	1	1
Ausencia defecación	0	3	5	5

* El incremento en la frecuencia de micción fue registrado respecto a los valores obtenidos en el grupo Control.

Las arritmias presentadas en el grupo D20 ocurrieron en el minuto 120 de infusión, mientras que en el grupo D30 las arritmias ocurrieron posterior al minuto 75 en ambos animales. Los bloqueos en segundo grado ocurrieron en los mismos tiempos en los diferentes grupos.

El incremento en la frecuencia de micción ocurrió en todos los grupos a partir del minuto 60 de infusión, presentando un aumento respecto al grupo Control, tanto en la frecuencia de micción como en la duración de cada acto de micción.

Los efectos colaterales encontrados a la auscultación del tracto respiratorio fueron un aumento de la profundidad inspiratoria y una disminución de la frecuencia respiratoria, aunque sin descender de los rangos fisiológicos (8-18 ciclos/min.). Los estridores nasales presentados ocurrieron asociados al mayor descenso de la cabeza, observándose una disminución de la tonicidad muscular de los ollares, encontrándose relajados y más cerrados que en el periodo pre-sedativo.

Los tremores musculares ocurrieron en los tres grupos infundidos y se presentaron posterior a la suspensión de las infusiones.

La totalidad de las yeguas defecó durante la administración del tratamiento Control, mientras que en los grupos infundidos con detomidina algunas yeguas no defecaron durante la administración de las infusiones, como se mostró en la tabla 1.

6. DISCUSIÓN

Antes de analizar el comportamiento de las diferentes variables en estudio se debe tener presente que la utilización de un mecanismo de infusión que funcione mediante la gravedad implica una variación de la velocidad de administración del suero, la que según Wilson y col. (2002) puede ser de hasta un 20%. Para reducir este porcentaje, la velocidad de infusión fue monitoreada y corregida constantemente. Sin embargo, hay que asumir que un cierto porcentaje de variación de las diferentes variables analizadas en este estudio se podría deber a la razón antes mencionada.

6.1. ANALGESIA

Los promedios de voltajes de reacción obtenidos revelan que la analgesia producida por el tratamiento D30 es significativamente superior a la producida por los otros dos tratamientos. Además el grado de analgesia producido por los tratamientos D10 y D20 son similares entre sí y no difieren significativamente, diferenciándose principalmente en que el grupo D20 alcanza sus máximos voltajes de reacción antes que el grupo D10, lo que se debe a que alcanza niveles plasmáticos terapéuticos más rápidamente (Armijo, 1997).

A diferencia de lo sostenido por Galecio (2004), quien luego de la administración de infusiones de detomidina con una dosis inicial en forma de bolo endovenoso concluyó que las infusiones de detomidina presentan un periodo de analgesia corto y poco útil para realizar procedimientos quirúrgicos de larga duración y no mantienen un nivel constante de analgesia, en este estudio se comprobó que el tratamiento D30 es capaz de entregar niveles de analgesia relativamente constantes durante un periodo de tiempo. Incluso hasta 30 min. luego de la suspensión de las infusiones de este grupo, los voltajes de reacción sólo disminuyeron en un 6 %. Además en este grupo el incremento del grado de analgesia en el tiempo es constante, sin presentar las frecuentes variaciones del grado de analgesia que se produjeron en el grupo D20 y principalmente en el grupo D10. Esto podría deberse a que el tratamiento D30 genera niveles superiores de analgesia, lo que asociado a un mayor grado de sedación y por lo tanto mayor indiferencia al medio provoca una disminución de la respuesta a estímulos dolorosos de manera más constante.

Esta mayor respuesta analgésica del grupo D30 se debe probablemente a que el tratamiento D30 mantiene una mayor concentración plasmática de detomidina, la que interactúa con los receptores α_2 presentes en la raíz dorsal de la médula espinal, sitio en donde se encuentran los cuerpos neuronales de las fibras nerviosas sensitivas, en este caso de tipo A (transportadoras de dolor rápido) (Sumano y Ocampo, 1997) y consecuentemente inhibe la liberación de neurotransmisores nociceptivos, dando como resultado una disminución de la transmisión de impulsos dolorosos desde la médula espinal hacia el cerebro (Stenberg, 1989), y generando en consecuencia un mayor grado de analgesia.

El incremento de los voltajes de reacción en los distintos dermatomas (área cutánea inervada por un sólo paquete neuronal raquídeo de carácter sensitivo (Torregrosa, 1994)) se debe principalmente al mecanismo anteriormente mencionado. Sin embargo no se debe descartar el efecto de detomidina sobre el Locus coeruleus (LC) como un factor causante de cierto grado de analgesia, ya que según Guo y col. (1996) aunque el efecto nociceptivo de los agonistas α_2 está mediado principalmente en la médula espinal, también está dado por una acción directa de estos fármacos sobre el LC.

6.2. VARIABLES SEDATIVAS

6.2.1. Grado de sedación

En esta variable, los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos por Hamm y Jöchle (1984), quienes determinaron efectos sedativos de carácter dosis dependiente para detomidina. Esto se evidencia claramente al comparar los niveles sedativos alcanzados en el grupo D30 respecto a los obtenidos en los grupos D10 y D20, ya que en el grupo D30 se alcanzaron grados de sedación superiores a los otros grupos.

La similitud del grado de sedación obtenida en los grupos D10 y D20 podría deberse a la poca sensibilidad del método utilizado frente a pequeños cambios en el grado de sedación. Por esta razón se utilizaron las variables “altura de la cabeza” y “distancia entre orejas” como complemento a la medición del grado de sedación.

Debido a que el grupo D30 alcanza su máximo grado de sedación sólo 30 minutos previo a la suspensión de las infusiones (min. 90), no permite establecer con certeza una estabilidad en el tiempo para esta infusión. Sin embargo, los resultados sugieren que las infusiones endovenosas de detomidina son capaces de mantener niveles relativamente constantes de sedación en el tiempo. Esto concuerda con Galecio (2004), quien luego de administrar infusiones de detomidina a una velocidad similar a la utilizada en este estudio, sostiene que estas infusiones mantienen constantes los niveles de sedación a través del tiempo.

Un factor que pudo haber influido en que los grupos D10 y D20 no superaran una sedación leve, es el nivel de analgesia alcanzado en cada grupo. Esto se pudo visualizar en las yeguas que presentaron menor analgesia, ya que el grado de sedación se vio claramente disminuido durante y después de la aplicación de los estímulos eléctricos. Esto probablemente incrementó la diferencia del grado de sedación entre el grupo D30 y los otros dos grupos debido a que en este grupo (D30) los niveles de analgesia fueron superiores y por lo tanto el grado de sedación no se vio influenciado en mayor medida por los estímulos eléctricos, por lo que los niveles sedativos se mantuvieron más estables en el tiempo. Sin embargo, en este grupo no se alcanzó una sedación completa.

6.2.2. Altura de la cabeza

El descenso de la cabeza durante la administración de las infusiones de detomidina, coincide con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984), England y col. (1992) y por Freeman y England (2000), quienes utilizaron el mismo método de evaluación después de administrar

detomidina y otros fármacos agonistas α_2 por vía endovenosa. Esta variable, según Daunt (1995), es un indicador del grado sedativo de detomidina en equinos.

Los resultados de este estudio sugieren que mientras mayor sea la velocidad de administración de detomidina, la altura de la cabeza disminuye más y por lo tanto mayor es el grado de sedación y según Galecio (2004) menor es la estabilidad propioceptiva para los procedimientos quirúrgicos o clínicos que requieren que el equino se encuentre en pie.

Comparativamente con los resultados obtenidos por England y col. (1992), y por Freeman y England (2000), quienes utilizaron bolos endovenosos de detomidina, los porcentajes máximos de descenso de la cabeza en este estudio fueron inferiores. Otra diferencia con los resultados obtenidos por estos autores es que en este estudio, luego de alcanzar los valores máximos de descenso de la cabeza, estos se mantuvieron relativamente constantes en el tiempo hasta el momento de la suspensión de las infusiones. Esto, al igual que los resultados obtenidos por Galecio (2004), sugiere que la administración de detomidina a través de infusiones endovenosas ofrece grados de sedación continuos y mantenidos en equinos. Esto se contradice con los resultados obtenidos anteriormente en la medición del grado de sedación, lo que se podría deber a que esa variable fue medida utilizando una tabla subjetiva con una escala numérica discreta, la que no permite al evaluador determinar grados de sedación intermedios (Anexo 2).

Basado en lo sostenido por Bettschart-Wolfensberger y col. (1999) quienes elaboraron una infusión endovenosa de medetomidina, un potente agonista α_2 , tomando como parámetro sedativo la mantención de la cabeza de los equinos por debajo del 50% de la altura inicial del tratamiento, el tratamiento D10 no provee un grado de sedación considerable, el tratamiento D20 provee un periodo sedativo entre los minutos 90 y 120 y el tratamiento D30 provee un periodo sedativo que comienza desde el minuto 75 hasta el minuto 135; 15 minutos posterior a la suspensión de la infusión (min. 120). De todos modos los tres grupos infundidos con detomidina presentaron sedación, aunque en diferentes grados.

6.2.3. Distancia entre orejas

El aumento de la distancia entre orejas durante la administración de las infusiones de detomidina, coincide con lo encontrado por Hamm y Jöchle (1984) y por Freeman y England (2000), quienes utilizaron el mismo método de evaluación de la sedación luego de administrar detomidina y otros fármacos agonistas α_2 por vía endovenosa.

A diferencia de lo encontrado por Galecio (2004), quien utilizó una dosis endovenosa inicial de detomidina en forma de bolo previo a la administración de una infusión endovenosa del mismo fármaco, en este estudio la variación de la distancia entre orejas sugiere, al igual que la variable “altura de la cabeza”, niveles sedativos relativamente mantenidos en el tiempo y de carácter dosis dependiente. El menor aumento porcentual de la distancia entre orejas en el grupo D30 comparado con el grupo D20 se debe únicamente a que los valores basales registrados para este último fueron en promedio muy inferiores a los registrados en el grupo D30.

Sin embargo, en concordancia con lo mencionado por Galecio (2004), la estrecha diferencia entre los tres tratamientos sugiere que, si bien la variación de la distancia entre orejas es un indicador de sedación, es un método poco preciso para diferenciar los grados de sedación.

6.2.4. Ataxia

El tiempo de presentación de los valores máximos de ataxia difiere de los resultados obtenidos por Freeman y England (2000) y por Galecio (2004), quienes obtuvieron niveles elevados de ataxia en los primeros 15 minutos post administración de detomidina en forma de bolo endovenoso, por lo que alcanzaron concentraciones plasmáticas elevadas en muy corto tiempo. Además el grado de ataxia obtenido por estos autores es considerablemente superior a los obtenidos en este estudio.

Estas diferencias sugieren que las infusiones endovenosas de detomidina en ausencia de una dosis inicial en forma de bolo endovenoso, generan niveles de ataxia mantenidos en el tiempo y de baja magnitud. En consecuencia, la utilización de infusiones sin una previa administración de bolos endovenosos, entrega una mayor estabilidad y por lo tanto una mayor tranquilidad del equino, lo que va asociado con una mayor seguridad para el operador del animal.

Los valores de ataxia obtenidos en los grupos D10 y D20 fueron muy similares entre si y de baja magnitud. A pesar de que en el grupo D30 los niveles de ataxia son claramente superiores a los obtenidos en los grupos D10 y D20, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos. Además ninguno de los tres tratamientos generó niveles altos de ataxia en sus respectivos grupos.

La disminución de los niveles de ataxia posterior a la suspensión de las infusiones coinciden con los resultados obtenidos por Daunt y col. (1993), quienes sostienen que 15 minutos posterior a la suspensión de las infusiones de detomidina, la concentración plasmática disminuye considerablemente y que a los 30 minutos de infusión los caballos son capaces de regresar a su pesebrera con muy poca o en ausencia de ataxia.

6.3. VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.3.1. Frecuencia cardiaca

Los valores mínimos de frecuencia cardiaca difieren en el tiempo de presentación a los valores obtenidos por Short y col. (1984) y Wagner y col. (1991), los que administraron detomidina en forma de bolo endovenoso, y a los obtenidos por Galecio (2004), quien además de utilizar una infusión endovenosa de detomidina, administra una dosis inicial de este fármaco en forma de bolo. En estos estudios la máxima disminución de la frecuencia cardiaca fue registrada dentro en los primeros 5 minutos de medición, mientras que en el presente estudio, este valor se registró en el minuto 120 en los tres grupos infundidos con detomidina. Esto se debe a que en este estudio no se administró una dosis inicial en forma de bolo endovenoso, por lo que las concentraciones plasmáticas de detomidina se incrementaron de forma lenta y en consecuencia los efectos cardiovasculares lo hicieron de la misma manera.

Entre los grupos D20 y D30 el comportamiento de la frecuencia cardiaca se diferencia casi exclusivamente en la velocidad de disminución, lo que se debe a que con el tratamiento D30 las concentraciones plasmáticas de detomidina capaces de producir efectos cardiovasculares se alcanzan más rápidamente. A pesar de esta diferencia el comportamiento de la frecuencia cardiaca en estos dos grupos es similar, obteniéndose valores máximos de disminución de la frecuencia cardiaca de muy similares magnitudes.

La similitud del comportamiento de la frecuencia cardiaca entre los grupos D20 y D30 sugiere que a pesar del mayor efecto sedativo y analgésico del tratamiento D30, los efectos cardiovasculares no son mayores, por lo que el tratamiento D30 no constituye mayor riesgo que el tratamiento D20 para un caballo sano desde el punto de vista cardiovascular, además en ninguno de los tratamientos la frecuencia cardiaca disminuyó de los rangos fisiológicos para esta variable.

6.3.2. Frecuencia respiratoria

Al igual que lo encontrado por Daunt y col. (1993), el promedio de las frecuencias respiratorias iniciales fue anormalmente alto en todos los grupos, incluyendo al grupo Control, posterior a lo cual se produjo una disminución de esta frecuencia a través del tiempo, aunque sin disminuir de los rangos fisiológicos para esta variable. Esto podría deberse a que los tiempos de medición iniciales están más cercanos a los momentos de manipulación y al cambio de ambiente al que se ve sometido el equino al principio del tratamiento, lo que lo excitaría y en consecuencia aumentaría la frecuencia respiratoria. Después de esto se produciría una disminución del grado de excitación debido a un acostumbramiento y sometimiento al método, lo que se traduciría en una disminución progresiva de la frecuencia respiratoria. Esto concuerda con lo sostenido por McCashing y Gabel (1975), quienes asumen una disminución de la frecuencia respiratoria debido a un acostumbramiento al medio ambiente en donde los equinos son manipulados y sedados.

Según Eisenach (1987) los agonistas α_2 , además de producir depresión respiratoria por acción a nivel central, producen un efecto a nivel periférico, por lo que luego de su administración se produce una disminución de la PO_2 de naturaleza dosis dependiente, sin apreciarse cambios de magnitudes similares en la PCO_2 , lo que podría deberse a que estos fármacos α_2 adrenérgicos se unen a los receptores α_2 de las plaquetas y en consecuencia producirían una agregación plaquetaria de carácter reversible, la que podría producir microembolismos pulmonares, dificultando la difusión alveolar de oxígeno y produciendo cierto grado de hipoxia, la que se revierte frente a la disminución de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, produciéndose una remoción de las plaquetas atrapadas en la circulación pulmonar y la difusión de oxígeno volvería a la normalidad.

Esta hipótesis podría explicar la menor disminución de la frecuencia respiratoria en el grupo D30 respecto a los grupos D10 y D20 a pesar de la mayor velocidad de administración de detomidina, debido a que esta mayor velocidad de administración de detomidina produciría una mayor disminución de la PO_2 , lo que por medio de la activación de quimiorreceptores

periféricos debiera aumentar la frecuencia respiratoria como un método compensatorio, revirtiendo en parte la depresión respiratoria producida por la acción central de detomidina.

6.3.3. Temperatura corporal

A pesar de que no hay diferencias significativas entre los tres grupos infundidos con detomidina, dentro de cada grupo se produjeron disminuciones significativas de la temperatura corporal, lo que concuerda con England y Clarke (1996), quienes afirman que la administración de agonistas α_2 produce un descenso de la temperatura corporal.

Luego de la suspensión de las infusiones de detomidina, la temperatura corporal de los caballos siguió descendiendo, presentándose los valores porcentuales más bajos respecto al grupo Control en el minuto 150 (30 minutos posterior a la suspensión de las infusiones). Asociado con esto en el minuto final de medición se evidenciaron en múltiples ocasiones temores musculares en las grandes masas musculares, lo que podría deberse a un efecto compensatorio debido a la disminución de la temperatura.

De acuerdo con lo mencionado por Lamont y Tranquilli (2002) una probable causa por la que detomidina produjo una disminución de la temperatura corporal de las yeguas es la prolongada inactividad a la que se vieron sometidas en este experimento.

6.3.4. Presión Arterial Media (PAM)

Los resultados de este estudio difieren de lo encontrado por Short y col. (1984) y por Wagner y col. (1991), quienes luego de administrar detomidina en forma de bolo endovenoso obtuvieron un aumento de la PAM en los primeros minutos post administración de detomidina, la que luego disminuyó paulatinamente en el tiempo. El aumento inicial de esta variable se debe a una acción sobre los receptores adrenérgicos α_1 ubicados en los vasos sanguíneos periféricos, lo que produce un vasoconstricción periférica y en consecuencia un aumento en la PAM (Flórez, 1997; Sumano y Ocampo, 1997).

En este estudio no hubo tendencias claras de variación de la PAM. Esto puede deberse a que no se utilizó una dosis inicial en forma de bolo endovenoso, por lo que las concentraciones plasmáticas de detomidina aumentaron lentamente, y en consecuencia la vasoconstricción periférica no se manifestó de manera clara en la PAM. Sumado a esto y a diferencia de lo encontrado por Short y col. (1984), la frecuencia cardiaca no baja de los rangos fisiológicos (30 a 40 latidos/minuto), por lo que no es capaz de producir una disminución considerable de la PAM. Como resultado de esto no se observaron parámetros claros para esta variable.

6.4. EFECTOS COLATERALES

La presencia de arritmias y de bloqueos cardiacos de 2° grado coincide con los resultados obtenidos por Wagner y col. (1991), aunque se diferencian en el tiempo de presentación de estas variables debido a que en ese estudio se utilizó la administración en forma de bolo endovenoso por lo que las arritmias comienzan a presentarse a partir de los 5 primeros minutos de administración, a diferencia de lo encontrado en el presente estudio,

donde los bloqueos comienzan a presentarse después de una hora de infusión. Además, asociado a una presentación dosis dependiente de estos eventos, en el grupo D30 se presentaron antes que en el grupo D20, lo que se debe a que mientras más rápido es administrado el medicamento, antes se alcanzan las concentraciones plasmáticas necesarias para disminuir las descargas simpáticas y aumentar de las descargas parasimpáticas (tono vagal) hacia el corazón (desequilibrio simpático/parasimpático), de manera suficiente para producir un bloqueo cardíaco (Muir y col. 2001).

La presencia de estridor nasal también muestra un comportamiento dosis dependiente. La presencia de estos estridores, según Daunt (1995), se debe a una relajación de los músculos alares nasales, lo que se evidenció claramente en este experimento, además de una relajación de los músculos laringeos, factores que según el mismo autor produciría además una obstrucción respiratoria superior. Esto se debe tener presente cuando se administra detomidina a animales con algún tipo de afección respiratoria ya sea en forma de bolo o infusión endovenosa.

El aumento del volumen y la mayor frecuencia de micción en los tratamientos con concentraciones superiores de detomidina concuerda con lo encontrado por Galecio (2004) y con lo mencionado por Daunt (1995), quien sostiene que este efecto se debe principalmente a un incremento de la tasa de filtración glomerular y a una inhibición de la liberación de la hormona antidiurética (ADH), además de mencionar una tendencia dosis dependiente de esta característica. El aumento del volumen de micción además de la frecuencia de micción coincide en el tiempo de presentación con los resultados obtenidos por Short y col. (1984) en cuyo estudio al igual que los resultados de este experimento, el incremento en la micción comenzó a partir de los 60 minutos post-administración de detomidina.

La ausencia de defecación durante los tiempos de medición se debe según Maze y Tranquilli (1991) a la disminución de la motilidad intestinal mediada por el nervio vago, además de una disminución de la motilidad del ciego producto de la constricción de los vasos sanguíneos cecales (Rutkowski y col. 1991).

La presencia de temblores musculares tras la administración de detomidina es mencionada por England y Clarke (1996), aunque sin explicar la causa de este efecto. Sin embargo en este estudio los temblores ocurrieron en los minutos donde se registraron las menores temperaturas corporales, lo que sugiere que podrían deberse a un efecto compensatorio a esto.

6.5. CONCLUSIONES

Se acepta la hipótesis H1 debido a que la infusión de detomidina a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$ produce un mayor grado de sedación y de analgesia que las infusiones de 10 $\mu\text{g/ml}$ y de 20 $\mu\text{g/ml}$.

Se rechaza la hipótesis H2 debido a que la infusión a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$ de detomidina produce una menor depresión de la frecuencia respiratoria que las infusiones de 10 $\mu\text{g/ml}$ y de 20 $\mu\text{g/ml}$ de detomidina.

En equinos clínicamente sanos, la administración de infusiones endovenosas de detomidina en concentraciones de 10 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$ y 30 $\mu\text{g/ml}$, a una velocidad de 0,01 ml/kg/min., no deprimen las variables cardiorrespiratorias a niveles inferiores a los rangos fisiológicos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ALITALO, I. 1986.** Clinical experiences with Dormosedan in horses and cattle. A review. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 82: 193-196.
- ARMIJO, J.A. 1997.** Pautas de administración de los fármacos. In: *Farmacología Humana* 3ª Ed. Masson. Barcelona. España.
- 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. Sci.* 67: 41-46.
- BRYANT, C.E., G.C.W. ENGLAND, K.W. CLARKE. 1991.** Comparison of the sedative effects of detomidine and xylazine in horses. *Vet. Rec.* 129: 421-423.
- CLARKE, K.W., L.W. HALL. 1969.** Xylazine: A new sedative for horses and cattle. *Vet. Rec.* 85: 512-517.
- CLARKE, K.W., P.M. TAYLOR. 1986.** Detomidine: A new sedative for horses. *J. Equine. Vet.* 18: 366-370.
- COURT, J., C. JULIO, A. GARCIA. 1997.** Locus coeruleus: aspectos fisiológicos y clínicos. *Cuadernos de neurología.* 22: 64-71.
- DAUNT, D.A. 1995.** Detomidine in equine sedation and analgesia. *Equine Anaest.* 17: 1405-1411.
- 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. North Am. Equine Pract.* 18: 39-46.
- DRASNER, K., H.L. FIELDS. 1988.** Synergic between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in rats. *Pain.* 32: 309-312.
- EISENACH, J.C. 1987.** Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral alpha-2 adrenergic mechanism. *J. Pharm. Exp. Ther.* 244: 247-252.

- ENGLAND, G.C.W., K.W. CLARKE. 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.
- FLEETWOOD-WALKER, S.M., R. MITCHELL, P.J. HOPE, V. MOLONY, A. IGGO. 1985.** An α_2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurons. *Brain Res.* 334: 243-254.
- FLOREZ, J. 1997.** Farmacología general del sistema nervioso autónomo. En: Farmacología Humana 3ª Ed. Masson. Barcelona. España.
- FREEMAN, G.C., W. ENGLAND. 2000.** Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet. Rec.* 147: 507-511.
- GALECIO, J.S. 2004.** Efecto sedativo, analgésico y sobre variables fisiológicas de la infusión endovenosa de xilacina, romifidina y detomidina en equinos. Memoria de Título. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Austral de Chile. Valdivia. Chile.
- GARNER, H.E., J.F. AMEND, J.P. ROSBOROUGH. 1971.** Effects of Bay Va 1470 on respiratory parameters in ponies. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 66: 921-925.
- GUO, T.Z., J.Y. JIANG, A.E. BUTTERMANN, M. MAZE. 1996.** Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anaesthesiology.* 84: 873-881.
- HAINISCH, E.K. 2001.** Sedation by continuous intravenous detomidine drip for standing surgical procedures. *Equine Vet. Educ.* 2: 9-10.
- HALL, L.W., K.W. CLARKE. 1983.** Veterinary Anaesthesia. 8th Ed. Baillière Tindall, London.
- HALL, L.W., K.W. CLARKE, C.M. TRIM. 2001.** Veterinary Anaesthesia. 10th Ed. W.B. Saunders. London.
- HAMM, D., W. JOCHLE. 1984.** Sedation and analgesia in horses treated with various doses of dormosedan: blind studies on efficacy and the duration of effects. *Proc. Am. Ass. Equine Practnr.* 235-242.

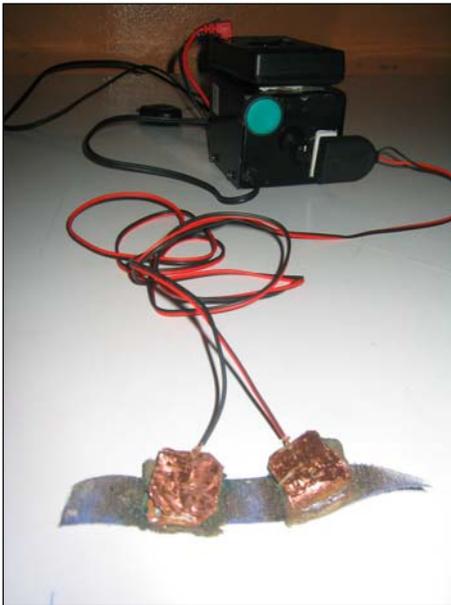
- HAMM, D., P. TURCHI, W. JOCHLE. 1995.** Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet. Rec.* 136: 324-327.
- HOUSMAN, P.R. 1990.** Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocytes. *Anaesthesiology* 73: 919-922.
- HUBBELL, J.A. 1996.** Horse. In: Lumb & Jone's Veterinary Anaesthesia. 3rd Ed. Eds. J.C. Thurmon, W.J. Tranquilli, G.J. Benson. Wilkins. Baltimore, USA.
- JEDRUCH, J., Z. GAJEWSKI, J. KUUSSAARI. 1989.** The effects of detomidine hydrochloride on the electrical activity of the uterus in pregnant mares. *Acta Vet. Scand.* 30: 307-311.
- JIMENEZ, P., R. MELO. 1987.** Fisiopatología, neuroquímica y farmacología del dolor. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 25: 276-287.
- JOCHLE, W. 1990.** Dose selection for detomidine as a sedative and analgesic in horses with colic from controlled and open clinical studies. *Equine Vet. Sci.* 10: 6-11.
- JOCHLE, W., J.N. MOORE, J. BROWN, G.J. BAKER, J.E. LOWE, S. FUBINI, M.J. REEVES, J.P. WATKINS, N.A. WHITE. 1989.** Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Vet. J. Suppl.* 7: 111-116.
- JONES, R.S., L.E. YOUNG. 1991.** Medetomidine premedication in dogs and its reversal by atipamezole. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 87: 165-167.
- KAMERLING, S., W.M.T. CRAVES, C.A. BAGWELL. 1988.** Objective assessment of detomidine induced analgesia and sedation in the horse. *Eur. J. of Pharmacol.* 151: 1-8.
- KULKA, P.J. 1996.** Alpha 2-adrenoceptor agonists for the treatment of chronic pain. *Schmerz.* 10: 65-70.
- KURAISHI, Y., N. HIROTA, Y. SATO, S. KANEKO, M. SATOH, H. TAKAGI. 1985.** Noradrenergic inhibition of the release of the substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res.* 359: 177-182.
- LAMONT, L., W. TRANQUILLI. 2002.** Alpha 2 agonist. In: Handbook of Veterinary pain management. Eds. J. S. Gaynor. W. W. Muir. Mosby. St. Louis, USA.
- 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.

- MAZE, M., W. TRANQUILLI. 1991.** Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. *Anaesthesiology*. 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.
- MEANA, J.J., J.A. GARCÍA-SEVILLA. 1997.** Fármacos agonistas catecolaminérgicos. In: *Farmacología Humana 3ª Ed.* Masson. Barcelona. España.
- MOSS, J., P.A. CRAIGO. 1998.** El sistema nervioso autónomo. In: *Anestesia.* Harcourt Brace. Madrid, España.
- MUIR, W.W. 2002.** Drugs used to treat pain. In: *Handbook of Veterinary pain management.* Eds. J. S. Gaynor. W. W. Muir. Mosby, St. Louis, EEUU.
- MUIR, W.W., J. HUBBELL, R. SKARDA, R. BEDNARSKI. 2001.** Manual de Anestesia Veterinaria. 3ra Ed. Harcourt Brace, Madrid, España.
- MUIR, W.W., R.T. SKARDA, W.C. SHEEHAN. 1979.** Hemodynamic and respiratory effects of xylazine-acepromazine drug combination in horses. *Am. J. Vet. Res.* 40: 1518-1522.
- NOLAN, A.M., A. LIVINGSTON, A.E. WATERMAN. 1986.** Recognition of pain. *Vet. Rec.* 118: 735.
- QUARTILHO, A., H.P. MATA, M.M. IBRAHIM, T.W. VANDERAH, M.H. OSSIPOV, J. LAI, F. PORRECA, T.P. MALAN. 2004.** Production of paradoxical sensory hypersensitivity by alpha 2 adrenoceptor agonists. *Anaesthesiology*. 100: 1538-1544.
- RUTKOWSKI, J.A., S.C. EADES, J.N. MOORE. 1991.** Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1153-1158.
- SARAZAN, R.D., W.A. STARKE, G.F. KRAUSE, H.E. GARNER. 1989.** Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 12: 378-388.
- SCHATZMANN, U., H. JOSSECK, J. STAUFFER, L. GOOSSENS. 1994.** Effects of alpha 2 agonists in intrauterine pressure and sedation in horses: comparison between detomidine, romifidine and xylazine. *J. Vet. Med. Assoc.* 41: 523-529.
- SCHOFFELMEER, A.N., A.H. MULDER. 1984.** Presynaptic opiate receptor and alpha 2 adrenoceptor mediated inhibition of noradrenaline release in the rat brain: role of hyperpolarization? *Eur. J. Pharmacol.* 105: 129-135.

- SHORT, C.E. 1974.** Clinical Veterinary Anaesthesia. A guide for the practitioner. Mosby. Saint Louis, USA.
- SHORT, C.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.
- STENBERG, D. 1989.** Physiological role of the alpha adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta. Vet. Scand. Suppl.* 85: 21-8.
- SUMANO, H.S., L. OCAMPO. 1997.** Farmacología Veterinaria. Mc.Graw-Hill Interamericana. México.
- THURMON, J.C., G.J. BENSON. 1995.** Anestésicos inyectables y drogas complementarias. *Vet.Clin. Equine.* 3: 19-45.
- TORREGROSA, S. 1994.** Mecanismos y vías del dolor. *Bol. Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile.* 23: 202-206
- VAINIO, O., L. PALMU, R. VIRTANEN, J. WECKSELL. 1986.** Medetomidine: A new sedative and analgesic drug for dogs and cats. *J. Ass. Vet. Anaest.* 14: 53-55.
- WAGNER, A.E., W.W. MUIR, 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.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1



Electroestimulador con electrodos



Electroestimulador

El sistema consta de un transformador aislador con entrada de 220 V.A.C. y salida de 110 V.A.C.. Este voltaje es regulable por medio de un potenciómetro de 100 Kohm y se controla a través de un voltímetro de corriente alterna . La transmisión del voltaje hacia los electrodos está condicionada a la activación de un interruptor normal abierto.

8.2. ANEXO 2

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 pobremente a estímulos táctiles.
3	Sedación marcada sin respuesta a estímulos auditivos y táctiles.

Bryant y col. (1991).

8.3. ANEXO 3

Escala de puntajes de ataxia.

Puntajes	Ataxia
0	Ataxia nula, no existe cambio de posición de miembros, columna recta, grupa simétrica y sin descenso de cabeza.
1	Ataxia leve. Levemente inestable sobre sus miembros, cabeza levemente inclinada, columna recta y grupa levemente asimétrica.
2	Ataxia marcada, levemente apoyado sobre las barandas del brete, cabeza inclinada, columna curva y grupa asimétrica.
3	Ataxia marcada, 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).

8.4. ANEXO 4

Ubicación de los dermatomas: las áreas rojas en la piel del equino corresponden a la ubicación de los electrodos sobre cada dermatoma. En cada uno de ellos fue medido el mínimo voltaje generador de respuesta mediante el electroestimulador presentado en el anexo 1.



8.6. ANEXO 6

Promedio (\pm d.e.) de los voltajes de reacción en equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	62 \pm 15,5	61 \pm 16,6	68 \pm 13,9	67 \pm 14,3
5	64 \pm 13,5	62 \pm 20,4	74 \pm 11,9	63 \pm 18,7
15	71 \pm 9,8	67 \pm 17,2 †	79 \pm 14,1 #‡	66 \pm 16,7
30	74 \pm 10,8	74 \pm 18,0 *	82 \pm 10,4 *#	66 \pm 13,3
45	75 \pm 11,5	75 \pm 16,2 *	85 \pm 9,8 *#	67 \pm 16,3
60	72 \pm 13,1 †	81 \pm 14,6 *#	85 \pm 11,8 *#‡	71 \pm 11,5
75	77 \pm 11,9 *†	82 \pm 14,0 *#	88 \pm 8,9 *#‡	69 \pm 13,2
90	79 \pm 13,0 *#	79 \pm 15,4 *#	87 \pm 12,6 *#	67 \pm 13,9
105	75 \pm 18,1 *#	77 \pm 16,7 *	87 \pm 14,5 *#	67 \pm 17,4
120	80 \pm 12,2 *#	74 \pm 19,2 *†	89 \pm 15,0 *#‡	67 \pm 14,8
135	76 \pm 12,8 *	75 \pm 15,3 *†	87 \pm 14,8 *#‡	68 \pm 14,1
150	73 \pm 13,4 †	73 \pm 13,5 *†	85 \pm 13,7 *#‡†	67 \pm 14,7

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
† Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.7. ANEXO 7

Mediana del puntaje de sedación en equinos infundidos con los tratamientos D10, D20 y D30

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0
15	0,0	0,0	0,5	0,0
30	0,5	1,0	1,0	0,0
45	1,0 #	1,0 #	1,5 #	0,0
60	1,0 #	1,0 #	1,0 #	0,0
75	1,0 #	1,0 #	2,0 #	0,0
90	1,0	1,0	2,5 *#	0,0
105	1,0	1,0	2,0 *#	0,0
120	1,0	1,0	2,5 *#	0,0
135	1,0	1,0	2,0 #	0,0
150	0,0 †	0,0	1,5 # †	0,0

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
 # Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
 † Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
 ‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
 † Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.8. ANEXO 8

Promedio (\pm d.e.) de la distancia en centímetros entre el mentón y el suelo (altura de la cabeza) en equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	99 \pm 13,5	97 \pm 10,9	97 \pm 8,0	90 \pm 6,4
5	84 \pm 9,3	91 \pm 6,2	89 \pm 3,2	90 \pm 8,2
15	81 \pm 7,7	79 \pm 8,0	72 \pm 7,2 *#	90 \pm 4,3
30	79 \pm 10,7 *	65 \pm 5,5 *#	66 \pm 12,0 *#	89 \pm 5,7
45	71 \pm 3,9 *	62 \pm 7,2 *#	55 \pm 15,1 *#	87 \pm 6,4
60	68 \pm 6,8 *	55 \pm 20,4 *#	50 \pm 10,3 *#	87 \pm 5,8
75	71 \pm 5,3 *	51 \pm 13,7 *#	47 \pm 16,5 *#	92 \pm 10,9
90	72 \pm 2,9 *†‡	49 \pm 15,3 *#†	37 \pm 16,6 *#†	90 \pm 6,9
105	67 \pm 8,2 *	49 \pm 18,8 *#	41 \pm 19,8 *#	96 \pm 11,4
120	65 \pm 9,0 *	49 \pm 20,9 *#	44 \pm 19,3 *#	89 \pm 6,4
135	71 \pm 8,4 *	61 \pm 20,1 *	46 \pm 20,7 *#	88 \pm 10,2
150	83 \pm 12,3	78 \pm 5,9	65 \pm 17,0 *#	91 \pm 9,6

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
† Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.9. ANEXO 9

Promedio (\pm d.e.) de la distancia en centímetros entre orejas en equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	25 \pm 3,9	22 \pm 1,9	27 \pm 2,9	25 \pm 2,4
5	26 \pm 3,7	21 \pm 4,2	27 \pm 3,1	24 \pm 3,3
15	30 \pm 2,7	25 \pm 3,7	31 \pm 6,0	26 \pm 3,2
30	31 \pm 1,9	31 \pm 6,6 *	31 \pm 4,1	27 \pm 3,4
45	31 \pm 5,2 #	35 \pm 3,6 *#	34 \pm 6,0 #	23 \pm 3,9
60	32 \pm 7,9 #	33 \pm 4,2 *#	35 \pm 7,1 *#	25 \pm 5,2
75	33 \pm 6,0 #	35 \pm 4,7 *#	36 \pm 3,4 *#	24 \pm 3,5
90	32 \pm 6,4 #	33 \pm 3,4 *#	37 \pm 4,4 *#	26 \pm 2,8
105	31 \pm 7,1 #	34 \pm 3,9 *#	34 \pm 6,1 *#	24 \pm 2,7
120	33 \pm 5,1 #	33 \pm 6,8 *#	37 \pm 5,0 *#	25 \pm 3,1
135	29 \pm 4,8	31 \pm 7,0 *	33 \pm 2,5 #	25 \pm 3,9
150	28 \pm 3,7	29 \pm 5,2	29 \pm 4,6	25 \pm 4,7

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
† Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.10. ANEXO 10

Mediana del puntaje de ataxia en equinos infundidos con los tratamientos D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0
15	0,0	0,0	0,0	0,0
30	1,0 #	1,0 #	1,0 #	0,0
45	1,0 #	1,0 #	1,0 #	0,0
60	1,0 #	1,0 #	1,5 #	0,0
75	1,0 #	1,0 #	1,5 #	0,0
90	1,5 #	1,0	1,5 #	0,0
105	1,0	1,0	2,0 #	0,0
120	1,0	1,0	1,0	0,0
135	1,0	1,0	0,5	0,0
150	0,0	0,0	0,0	0,0

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
 # Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
 † Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
 ‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
 § Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.11. ANEXO 11

Promedio (\pm d.e.) de los latidos cardiacos por minuto equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	56 \pm 5,3	52 \pm 6,1	52 \pm 6,2	56 \pm 5,2
5	56 \pm 7,2	47 \pm 7,3	46 \pm 5,5	56 \pm 5,7
15	47 \pm 13,2	44 \pm 9,1	42 \pm 4,2	53 \pm 6,5
30	44 \pm 10,3	43 \pm 4,6	38 \pm 6,1 *#	56 \pm 5,0
45	45 \pm 8,9	40 \pm 3,9	39 \pm 5,2 *#	51 \pm 5,6
60	45 \pm 10,4	42 \pm 6,6	39 \pm 5,8 *#	54 \pm 6,6
75	44 \pm 8,1	37 \pm 2,3 *#	39 \pm 4,8 *#	49 \pm 5,8
90	43 \pm 8,3 *	36 \pm 3,8 *#	44 \pm 8,3 *#	53 \pm 2,2
105	46 \pm 6,2	38 \pm 3,2 *#	39 \pm 4,5 *#	49 \pm 4,0
120	43 \pm 10,2	38 \pm 9,3 *#	38 \pm 6,4 *#	54 \pm 6,5
135	47 \pm 13,0	43 \pm 9,1	40 \pm 3,5	53 \pm 5,8
150	51 \pm 14,9	48 \pm 7,8	40 \pm 4,0	54 \pm 5,7

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
† Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
ƒ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.12. ANEXO 12

Promedio (\pm d.e.) de los ciclos respiratorios por minuto en equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	34 \pm 13,9	28 \pm 16,9	27 \pm 9,0	26 \pm 6,5
5	32 \pm 9,5	20 \pm 11,6	34 \pm 20,9	21 \pm 7,1
15	32 \pm 13,4	18 \pm 8,8	26 \pm 16,0	24 \pm 6,9
30	21 \pm 6,7	16 \pm 7,2 *	23 \pm 13,4	23 \pm 9,9
45	16 \pm 3,9 *	15 \pm 7,9 *	19 \pm 5,6	21 \pm 4,8
60	19 \pm 11,3 *	12 \pm 4,0 *	20 \pm 10,1	21 \pm 3,5
75	13 \pm 2,9 *	12 \pm 3,9 *#	19 \pm 9,4	21 \pm 4,9
90	13 \pm 2,7 *	13 \pm 4,4 *#	20 \pm 5,5	21 \pm 5,5
105	12 \pm 3,4 *#	14 \pm 5,9 *#	16 \pm 6,4	22 \pm 6,1
120	11 \pm 2,5 *	12 \pm 7,3 *#	14 \pm 3,6	17 \pm 4,2*
135	13 \pm 0,9 *	10 \pm 5,3 *#	17 \pm 10,2	18 \pm 2,4
150	13 \pm 2,7 *	10 \pm 3,5 *	12 \pm 4,8*	18 \pm 2,1

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
† Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.13. ANEXO 13

Promedio (\pm d.e.) de la Presión Arterial Media (PAM) presentada en equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	83 \pm 13,0	86 \pm 9,9	92 \pm 18,5	88 \pm 10,8
5	91 \pm 15,0	92 \pm 18,9	100 \pm 25,9	95 \pm 19,8
15	95 \pm 23,0	83 \pm 13,5	83 \pm 19,7	90 \pm 17,9
30	107 \pm 36,3	92 \pm 19,6	98 \pm 21,2	99 \pm 12,3
45	82 \pm 17,2	86 \pm 15,3	100 \pm 19,9	99 \pm 26,0
60	84 \pm 16,8	93 \pm 13,9	105 \pm 34,2	79 \pm 20,4
75	86 \pm 11,6	93 \pm 12,4	107 \pm 32,6	84 \pm 22,0
90	91 \pm 20,5	90 \pm 19,8	100 \pm 20,8	101 \pm 24,1
105	90 \pm 15,6	88 \pm 18,0	110 \pm 30,5	88 \pm 16,3
120	94 \pm 19,3	94 \pm 13,1	105 \pm 19,4	97 \pm 24,3
135	88 \pm 17,3	80 \pm 17,8	92 \pm 19,9	109 \pm 19,2
150	88 \pm 19,6	77 \pm 18,0 #	91 \pm 22,4	100 \pm 17,1

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
† Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
§ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

8.14. ANEXO 14

Promedio (\pm d.e.) de la temperatura corporal medida en $^{\circ}\text{C}$ en equinos infundidos con los tratamientos Control, D10, D20 y D30.

Tiempo (min.)	Tratamientos			
	D10	D20	D30	Control
-10	38,5 \pm 0,20	38,5 \pm 0,29	38,3 \pm 0,42	38,3 \pm 0,29
5	38,4 \pm 0,43	38,6 \pm 0,31	38,3 \pm 0,28	38,2 \pm 0,37
15	38,3 \pm 0,26	38,6 \pm 0,33	38,1 \pm 0,38	38,3 \pm 0,18
30	38,3 \pm 0,49	38,4 \pm 0,32	38,2 \pm 0,30	38,0 \pm 0,36
45	38,3 \pm 0,31	38,1 \pm 0,37	38,3 \pm 0,23	38,2 \pm 0,26
60	38,3 \pm 0,35	38,1 \pm 0,43	38,3 \pm 0,33	38,2 \pm 0,24
75	38,1 \pm 0,24	38,2 \pm 0,25	38,2 \pm 0,35	38,3 \pm 0,33
90	38,1 \pm 0,32	38,0 \pm 0,38	38,3 \pm 0,39	38,2 \pm 0,30
105	37,9 \pm 0,45	37,7 \pm 0,33 *	38,0 \pm 0,42	38,2 \pm 0,40
120	37,8 \pm 0,45 *	37,6 \pm 0,22 *#	38,0 \pm 0,42	38,2 \pm 0,27
135	37,9 \pm 0,51 *	37,4 \pm 0,29 *#	37,8 \pm 0,36	38,2 \pm 0,31
150	37,7 \pm 0,46 *	37,3 \pm 0,28 *#	37,7 \pm 0,45 *	38,2 \pm 0,26

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor basal (min.-10).
 # Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento Control.
 † Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D10.
 ‡ Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D20.
 § Diferencia significativa ($p < 0,05$) con tratamiento D30.

9. AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo dedicándole parte de su tiempo. En especial quisiera agradecer a:

Dr. Hedio Bustamante, por el tiempo, la ayuda y conocimientos entregados en este trabajo.

Dr. Oscar Araya, por acceder a patrocinar este trabajo, por las correcciones realizadas y los consejos entregados.

Todas las personas que han estado a mi lado durante todos estos años. Gracias por su cariño y apoyo entregado.

Mis padres y abuelos por su gran confianza y cariño incondicional. Sin su apoyo nada de lo que he logrado hubiera sido posible.