

AGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS EN SEDACIÓN Y ANESTESIA VETERINARIA

α -2 adrenoceptor agonists for sedation and veterinary anaesthesia.

Belda, E.*, Laredo, F.G., Escobar, M., Agut, A., Soler, M., Lucas, X.
Hospital Clínico Veterinario. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

* Autor de referencia: ebelda@um.es

RESUMEN

Los sedantes se usan ampliamente en veterinaria para inmovilizar químicamente a los pacientes de cara a efectuar procedimientos poco cruentos. Estos fármacos también son administrados de forma rutinaria en la preanestesia, ya que resultan beneficiosos para el desarrollo de la anestesia general. Los agonistas α -2 han adquirido una especial relevancia debido a sus efectos sedantes, analgésicos y anticonvulsivantes. Estos sedantes producen alteraciones en el sistema cardiovascular, tales como hipertensión/hipotensión, bloqueos auriculo-ventriculares y bradicardia, que deben considerarse antes de su administración. Existen antagonistas selectivos que revierten rápidamente las acciones producidas por los mismos.

Palabras clave: Sedantes, agonistas α -2 adrenérgicos, antagonistas α -2 adrenérgicos.

ABSTRACT

Sedative drugs are widely used in veterinary practice to chemically restrain patients undergoing minor and non invasive procedures. These drugs are also routinely administered for pre-anaesthesia due to its positive effects on the outcome of the general anaesthesia. The α -2 agonists are most important within these group of drugs due to its profound and reliable sedative properties as well as its good analgesic and muscle relaxant properties. Nevertheless, the α -2 agonist drugs also exhibit unwanted effects such as hyper/hypotension, second degree auriculo-ventricular blocks and bradychardia. Selective α -2 antagonist drugs are now marketed to reverse these adverse effects as well as to accelerate the recovery after using these drugs.

Key words: Sedatives, α -2 adrenoceptor agonists, α -2 adrenoceptor antagonists.

INTRODUCCIÓN

Los sedantes se usan ampliamente en veterinaria para inmovilizar químicamente a los pacientes de cara a efectuar procedimientos poco cruentos (Gleed, 1987; Muir y Hubbell, 1989). Estos fármacos también son administrados de forma rutinaria en la preanestesia, ya que resultan beneficiosos para el posterior desarrollo de la anestesia general. Cuando se utilizan de forma apropiada, proporcionan un estado de calma y sedación que permite vencer la resistencia y excitación que en condiciones normales, se manifestarían durante la inducción anestésica. Además, reducen el estrés y las dosis necesarias de anestésicos generales por fenómenos de sinergismo (Price y Ohnishi, 1980; Bednarski et al, 1984; Gleed, 1987; Hall y Clarke, 1991). Los sedantes más utilizados en las especies domésticas son los derivados fenotiacínicos, las benzodiacepinas y los agonistas α -2 adrenérgicos. Los agonistas α -2 han adquirido una especial relevancia debido a sus potentes efectos sedantes. Se calcula que actualmente, más de siete millones de pacientes son sedados o premedicados cada año en todo el mundo estos productos (Maze y Tranquilli, 1991).

AGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS

Dentro de la familia de los receptores α -adrenérgicos el adrenorreceptor α -2 se caracteriza por producir efectos analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes. Si se estimula a bajas dosis, produce efectos ansiolíticos similares a los de las benzodiacepinas (Macdonald et al, 1989), mientras que estimulado a dosis más elevadas induce una sedación profunda (Clarke y England, 1989) y analgesia (Ylisela y Vainio, 1989). Su activación no suele producir una depresión respiratoria profunda y no crea adicción. Este receptor ha sido dividido, gracias al uso de marcadores radiactivos, en los subtipos: α -2A, α -2B, α -2C y α -2D. Se han encontrado receptores α -2 en el sistema nervioso central

(SNC), tracto gastrointestinal, útero, riñones y glóbulos rojos (Cullen, 1996). Existen antagonistas selectivos que revierten rápidamente las acciones inducidas tras su activación (Thurmon et al, 1996).

Los efectos sedantes y analgésicos producidos por este receptor son similares a los inducidos por los receptores μ -opiáceos debido a que ambos se encuentran en regiones similares del cerebro e incluso en las mismas neuronas. Cuando farmacos agonistas μ -opiáceos o agonistas α -2 se unen a sus receptores específicos, las proteínas G asociadas a la membrana son activadas, lo que permite la apertura de canales de K^+ causando la pérdida de este ión. La neurona queda hiperpolarizada siendo incapaz de responder a nuevos estímulos. A nivel presináptico se impide la liberación de noradrenalina lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas, produciendo una depresión del SNC por efecto simpaticolítico con pérdida de las funciones de alerta y vigilancia (Paddleford, 1999).

Los agonistas α -2 adrenérgicos causan bradicardia, disminución del gasto cardiaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales. Estas situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (Paddleford, 1999) consecuencia de la activación postsináptica de los receptores α -2 situados en la musculatura vascular lisa desarrollando vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Sscheinin y Macdonald, 1989; Austran de Morais y Muir, 1995; Alibhai et al, 1996). El cuadro hipertensivo es de corta duración y va seguido de una marcada hipotensión, tras la administración endovenosa de estos fármacos. En estos casos se recomienda la administración de fluidos intravenosos como soporte de la función cardiovascular. Es conveniente la cateterización de una vena periférica de forma previa a la administración de estos fármacos, ya que la vasoconstricción periférica

que se desarrolla tras el inicio de la sedación, dificulta en gran medida la venoclisis (Alibhai et al, 1996).

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

Otros efectos secundarios incluyen la emesis, especialmente en gatos, un ligero temblor muscular, reducción de la motilidad intestinal e incremento del tono uterino. También inhiben la liberación de insulina, produciendo un aumento de la glucemia, así como una disminución en la ADH incrementando marcadamente la diuresis (Lukasik, 1999).

La clonidina es el prototipo de los agonistas α -2 adrenérgicos (Celly et al, 1997b). La xilacina fue el primer agonista α -2-adrenérgico utilizado en veterinaria (Clarke y Hall, 1969). Posteriormente, se han desarrollado otros como la detomidina, la medetomidina y la romifidina. Tanto la xilacina como la detomidina y la romifidina son usadas frecuentemente en caballos (Clarke y Hall, 1969; Hoffman, 1974; Muir, 1981; Alitalo, 1986; Clarke y Taylor, 1986; Clarke, 1988). La xilacina también es utilizada en pequeños animales al igual que la medetomidina (Arbeiter et al, 1972; Haskins et al, 1986, Vainio et al, 1987; Clarke y England, 1989; Vaha-Vahe, 1989).

XILACINA

Es un derivado tiacínico con capacidad analgésica, sedante y relajante muscular (Paddleford, 1999). Su ratio de especificidad α -2/ α -1 es 160/1. Fue el primer agonista α -2 utilizado en veterinaria como sedante y analgésico. Se sintetizó en Alemania en 1962 con el fin de ser utilizado como antihipertensivo en humanos, pero se descubrió que presentaba un gran poder sedante en animales. Inicialmente se utilizó

como sedante para el ganado y otros rumiantes en Europa. En los años 70, distintos artículos describieron su utilidad como coadyuvante anestésico (Clarke y Hall, 1969; Amend et al, 1972; Hoffman, 1974). Estos trabajos reflejaban la efectividad de la xilacina en la eliminación de la hipertonicidad muscular en perros y gatos tras la administración de ketamina (Amend et al, 1972; Yate, 1973), así como una rápida sedación, analgesia y relajación muscular tras su administración endovenosa en rumiantes y équidos (Kerr et al, 1972a; Kerr et al, 1972b; McCashin y Gabel, 1975). Fue también evidente la necesidad de variar la dosis en función de la especie, para conseguir el mismo grado de sedación y analgesia. Las propiedades de la xilacina no fueron atribuidas a una estimulación central de los adrenerreceptores α -2 hasta 1981 (Hsu, 1981).

La xilacina debe ser administrada con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, hipovolemia, disfunciones respiratorias, insuficiencia renal o hepática, desórdenes convulsivos o debilitados. Como los agonistas α -2 pueden aumentar la motilidad uterina su administración en hembras gestantes es controvertida. Aparece también una depresión de los mecanismos termorreguladores, por lo que en función de la temperatura ambiental el paciente puede desarrollar tanto hipotermias como hipertermias. Un incremento en la dosis no suele acompañarse de un aumento de los niveles de sedación aunque sí prolonga la duración de sus efectos (Lukasik, 1999), que en general se sitúan en torno a los 20-30 minutos.

Usos clínicos:

La xilacina, debido a sus profundos efectos sedantes, resulta de gran utilidad en la sedación de animales de cara a la realización de procedimientos poco cruentos, tales como radiografías, ecografías, curas, etc. No debe olvidarse que la disminución de la motilidad intestinal conlleva el acumulo de gases en el tracto gastroentérico,

Cuadro 1. Combinaciones neuroleptoanalégsica entre xilacina y opiáceos

Perros	Xilacina 0,1 mg/Kg	Butorfanol 0,3 mg/Kg (IM, IV) Buprenorfina 10 μ g/Kg (IM, IV) Morfina 0,2 mg/Kg (IM)
Gatos	Xilacina 0,2 mg/Kg	Butorfanol 0,3 mg/Kg (IM, IV) Buprenorfina 6 μ g/Kg (IM, IV) Morfina 0,1 mg/Kg (IM)
Caballos	Xilacina 0,3 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IV) Morfina 0,1 mg/Kg (IV lenta)
Rumiantes	Xilacina 0,05 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IM)

resultando contraproducente su administración si se van a realizar ecografías a este nivel. La dosis efectiva en perros y gatos oscila en un rango de 0,25 a 0,5 mg/Kg por vía endovenosa y de 0,5 a 1 mg/Kg por vía intramuscular. También puede ser administrada como parte de la premedicación anestésica de cara a la realización de una anestesia general, siendo recomendable la elección de dosis situadas en el rango inferior. Sus propiedades como relajante muscular, la hacen muy adecuada en combinación a ketamina, sobre todo en la especie felina, que tolera particularmente bien la anestesia disociativa. La xilacina es uno de los fármacos de elección para su administración en équidos aquejados de cólico, tanto por su acción sedante como por la corta duración de sus efectos. Su capacidad antespasmódica a nivel del tracto digestivo reduce en gran medida el dolor asociado a este síndrome. En la especie equina las dosis oscilan en un rango de 0,3-1 mg/Kg administradas endovenosamente, siendo recomendable la elección de las dosis inferiores en animales que se encuentren depauperados (pacientes ASA IV y V, geriátricos, etc.). Los rumiantes son muy sensibles a la administración de agonistas α -2 adrenérgicos, por lo que las dosis varían entre 0,05-0,1 mg/Kg IV y 0,1-0,2 mg/Kg IM.

La xilacina puede ser combinada con fármacos opiáceos, lo que permite la reducción de dosis a la vez que mantienen efectos sedantes

de gran calidad (**Cuadro 1**). La sedación tras su administración intramuscular será efectiva a los 10-15 minutos, y tras 3-5 minutos si se inyecta endovenosamente.

MEDETOMIDINA

La medetomidina fue descrita por primera vez hace casi veinte años (Savola et al, 1986), y posee una mayor afinidad por el adrenergico receptor α -2, sobre el que actúa como un agonista casi total (Virtanen et al, 1988). Así, su ratio de selectividad α -2/ α -1 es de 1620/1, o sea de 5 a 10 veces mayor que el de la detomidina, la clonidina y la xilacina. La medetomidina es por tanto el agonista α -2 más selectivo (Virtanen et al, 1988). Existen dos estero-isómeros de esta molécula. El estero-isómero D es activo y afecta al sistema cardiovascular y al SNC, mientras que el estero-isómero L es inactivo (Savola et al, 1986; Vickery et al, 1988; Virtanen, 1989). Los efectos sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo, endocrino, reproductor y SNC, así como su metabolismo hepático y eliminación renal son similares a los descritos con anterioridad.

Usos clínicos:

La comercialización de la medetomidina ha desplazado en gran medida el uso de xilacina,

Cuadro 2. Combinaciones neuroleptoanalégsica entre medetomidina y opiáceos

Perros	Medetomidina 0,005 mg/Kg	Butorfanol 0,3 mg/Kg (IM, IV) Buprenorfina 10 μ g/Kg (IM, IV) Morfina 0,2 mg/Kg (IM)
Gatos	Medetomidina 0,02 mg/Kg	Butorfanol 0,3 mg/Kg (IM, IV) Buprenorfina 6 μ g/Kg (IM, IV) Morfina 0,1 mg/Kg (IM)
Rumiantes	Medetomidina 0,005 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IM)

Cuadro 3. Combinaciones neuroleptoanalégsica entre detomidina y opiáceos

Caballos	Detomidina 0,01 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IV) Morfina 0,1 mg/Kg (IV lenta)
Rumiantes	Detomidina 0,01 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IV)

ya que aunque presentan características similares, la medetomidina es más potente y tiene un antídoto específico, el atipamezol, autorizado para su uso. En équidos su elevada potencia produce la caída del animal, por lo que no se utiliza.

El rango de dosis efectivas oscilan en perros entre 0,01 y 0,04 mg/Kg por vía intramuscular y endovenosa, mientras que en el gato es de 0,04 a 0,08 mg/Kg (Lukasik, 1999). En rumiantes dosis de 0,005 mg/Kg IV permiten que el animal permanezca en estación. El incremento de la dosis a 0,01 mg/Kg IV produce el derribo en estas especies. El periodo la de acción de este fármaco varía entre los 60-90 minutos. La combinación de medetomidina con opiáceos permite la reducción de su dosis, obteniendo unos efectos sedantes de una calidad similar (*Cuadro 2*).

DETOMIDINA

Es un derivado imidazólico lipofílico y ligeramente básico (Virtanen et al, 1985; Virtanen y Macdonald, 1985; Virtanen y Nyman, 1985). Fue desarrollada para su uso como sedante/analégsico en caballos y ganado, no utilizándose de

forma habitual en pequeños animales. Ha sido administrada a gatos anestesiados (1-30 μ g/Kg endovenoso), los cuales desarrollaron hipotensión y bradicardia dosis-dependientes (Savola et al, 1985). Comparada con la xilacina, la detomidina presenta una mayor especificidad sobre los receptores α -2, siendo su ratio de selectividad α -2/ α -1 de 260/1 (Lukasik, 1999).

Usos clínicos:

Resulta de gran utilidad en équidos agresivos ya que su potente efecto sedante permite el mejor control de estos animales, además la elevada concentración a la que es comercializada, permite su administración rápida por vía intramuscular gracias al reducido volumen de la inyección. Su dosis oscila en un rango de 0,01 a 0,04 mg/Kg IM, IV en équidos (Thurmon et al, 1996), a dosis de 0,02 mg/Kg induce, en caballos, efectos similares a los de la xilacina (1,1 mg/Kg), aunque sus efectos se prolongan hasta los 45 minutos. En rumiantes la dosis oscila entre 0,01-0,02 mg/Kg IV y 0,02-0,04 mg/Kg IM. Su combinación con opiáceos permite la reducción de las dosis (*Cuadro 3*).

ROMIFIDINA

La romifidina es un derivado imino-imidazolidínico sintetizado por primera vez en 1985. Tras estudios farmacológicos en animales de laboratorio, se efectuaron pruebas clínicas en équidos en 1988 (Voetgli, 1988). En esta especie, la romifidina ha sido utilizada como sedante para el desarrollo de procedimientos clínicos menores, y dentro de la premedicación (Poulsen Nautrup y Keller, 1989; Diamond et al, 1993; Kannegieter, 1993; Keller y Genzow, 1994; Kerr et al, 1994). La romifidina es el agonista α -2 adrenérgico de más reciente comercialización desarrollado principalmente para su uso en caballos. Su ratio de selectividad α -2/ α -1 resulta controvertido, oscilando entre 340/1 (informe técnico Pfizer) y 440/1 (informe técnico Virbac), aunque estudios recientes parecen corregir este ratio y reducirlo hasta 93/1 (Pascoe comunicación personal en ACVA-L, 2003). La romifidina produce menos ataxia en caballos que la xilacina y la detomidina a dosis equipotentes (England et al, 1992). En la especie equina, a dosis de 0,08 mg/Kg los signos de sedación son menos marcados que con otros agonistas α -2, pero la duración de los efectos es mayor, rondando las 3 horas (England et al, 1992).

En perros han sido realizados estudios con romifidina donde produce los efectos típicos de los agonistas α -2, incluyendo la sedación, vómito, bradicardia con taquicardias intermitentes

y reducción de la frecuencia respiratoria (England et al, 1996; England y Hammond, 1997), habiéndose realizado muy pocos estudios, hasta el momento, en la especie felina (Gómez-Villamandos et al, 1994; Selmi et al, 2004; Belda, 2005), que recomiendan dosis de 0,2-0,6 mg/Kg (Belda, 2005). La romifidina manifiesta una potencia de acción similar, a la misma dosis, tras su administración en perros por vía endovenosa o subcutánea, con la salvedad de un inicio de acción más lento (England y Thomson, 1997). Sin embargo, la medetomidina presenta una potencia de acción diferente en función de la vía de administración utilizada (Vainio et al, 1987; England y Clarke, 1989).

Usos clínicos:

La romifidina presenta una utilidad clínica similar a la del resto de agonistas α -2 adrenérgicos. En la especie equina resulta una alternativa válida a la administración de xilacina o detomidina, ya que produce una sedación de mayor duración, lo cual permite el manejo de los animales durante más tiempo sin la necesidad de redosificar. Su menor potencia la hace ideal en la premedicación anestésica de esta especie a dosis de 0,04-0,08 mg/Kg IM o IV. La romifidina ha sido introducida recientemente en nuestro país en la clínica de pequeños animales con el nombre de Romidys®. Su administración válida tanto para perros como

Cuadro 4. **Combinaciones neuroleptoanalégsica entre romifidina y opiáceos**

Perros	Romifidina 0,01 mg/Kg	Butorfanol 0,3 mg/Kg (IM, IV) Buprenorfina 10 μ g/Kg (IM, IV) Morfina 0,2 mg/Kg (IM)
Gatos	Romifidina 0,1 mg/Kg	Butorfanol 0,3 mg/Kg (IM, IV) Buprenorfina 6 μ g/Kg (IM, IV) Morfina 0,1 mg/Kg (IM)
Caballos	Romifidina 0,04 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IV) Morfina 0,1 mg/Kg (IV lenta)
Rumiantes	Romifidina 0,02 mg/Kg	Butorfanol 0,05 mg/Kg (IV)

para gatos, no proporciona una sedación tan profunda como la obtenida por la medetomidina, pero puede resultar interesante de cara a la realización de procedimientos clínicos poco cruentos donde una sedación profunda no sea necesaria, así como de cara a la premedicación anestésica (Belda, 2005). En perros la dosis recomendada varía entre 0,02-0,08 mg/Kg IM o IV. La especie felina requiere de dosis significativamente más altas, situándose en un rango de 0,2-0,6 mg/Kg IM o IV. En rumiantes la dosis recomendada es de 0,05 mg/Kg IV. La combinación de este fármaco con opiáceos permite la reducción de las dosis anteriormente expuestas (*Cuadro 4*).

ANTAGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS

Uno de los avances más importantes de la última década en anestesia veterinaria, ha sido la síntesis de antagonistas para la reversión de sedantes. Adquiere especial relevancia, la aplicación clínica de antagonistas α -2 como la yohimbina, la tolazolina, el idazoxan y sobre todo el atipamezol para revertir las acciones de los agonistas α -2 adrenérgicos (Thurmon et al, 1996).

TOLAZOLINA

Este fármaco ha sido utilizado en diferentes especies para antagonizar la sedación inducida por la xilacina, o para revertir parcialmente los efectos depresores originados por los agonistas α -2 adrenérgicos, dentro de diferentes regímenes anestésicos (Hsu et al, 1987).

En anestesia veterinaria, la tolazolina es el antagonista α -2 menos específico. Además, presenta una potente acción agonista de los receptores H_2 , y ha sido asociado a hemorragias digestivas tras su administración crónica en pacientes humanos. También ha sido implicada en la producción de dolor abdominal, náuseas, diarrea y exacerbación de úlceras pépticas (Silverman et al, 1970).

YOHIMBINA

La yohimbina es un antagonista α -2 efectivo, aunque menos específico que el atipamezol (Paddleford, 1999). Su rango de dosis oscila de 0,1 a 0,11 mg/Kg en perros y el de 0,1 mg/Kg en gatos. Puede causar una hipertensión transitoria, excitación del SNC, temores musculares, salivación, incremento del ratio respiratorio y mucosas hiperémicas. Revierte la analgesia inducida por los agonistas α -2, por tanto está contraindicada en pacientes donde la analgesia dependa únicamente de estos compuestos. Debe ser utilizada con precaución en animales con desórdenes convulsivos o disfunción renal (Lukasik, 1999). Administrada junto con 4-aminopiridina, la yohimbina revierte combinaciones de agonistas α -2 con ketamina, opiáceos u otros tranquilizantes (Hatch et al, 1984; Heaton y Brauth, 1992).

ATIPAMEZOL

El atipamezol es el antagonista α -2 adrenérgico más selectivo. Su ratio de selectividad α -2/ α -1 es de 200 a 300 veces mayor que el de la tolazolina (Virtanen et al, 1989) situándose en 8526/1 (Cullen, 1996). La especificidad del atipamezol por los receptores α -2 adrenérgicos es superior a la de otros antagonistas disponibles y carece de actividad beta, GABAérgica, histaminérgica, dopaminérgica, serotoninérgica, muscarínica, opiácea y benzodiazepínica (Virtanen et al, 1989).

Para la reversión de la acción de la medetomidina la dosis recomendada oscila en un rango de 0,04 a 0,5 mg/Kg, revirtiendo también la acción del resto de agonistas α -2 ajustando su dosis de acuerdo a la selectividad α -2/ α -1 pertinente. En el perro esto equivale a la administración de 5 veces la dosis previa de medetomidina. En gatos la dosis empleada es 2-4 veces la utilizada de medetomidina. No se recomienda su administración endovenosa. El antagonismo de los efectos sedantes y analgésicos se produce a los

5-15 minutos de su administración (Virtanen, 1989). Tras el uso del atipamezol, la analgesia deberá ser complementada con otros fármacos en aquellos pacientes donde solamente se hayan empleado agonistas α -2. Tras la administración de este compuesto pueden aparecer temblores musculares, vómito, hipersalivación, diarrea y excitación (Lukasik, 1999).

La administración de antagonistas α -2 adrenérgicos para revertir sedaciones no está exenta de riesgos. Algunos animales han muerto tras una administración rápida endovenosa de yohimbina y tolazolina (Hsu et al, 1987). Pueden desarrollarse marcadas hipertensiones y bradicardias tras su administración endovenosa rápida. Estos efectos indeseables pueden ser prevenidos disminuyendo la velocidad de inyección o mejor administrándolos vía intramuscular. La aparición de estos efectos indeseables es extremadamente rara cuando el antagonista se administra correctamente. El uso de antagonistas α -2 más selectivos, como el atipamezol, reduce también la posibilidad de aparición de efectos adversos (Thurmon et al, 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alibhai H.I.K., Clarke K.W., Lee Y.H., Thompson J. 1996. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Record*. 38: 11-13.
- Alitalo I. 1986. Clinical experiences with domosedan® in horses and cattle. A review. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 82: 193-196.
- Amend J.F., Klavano P.A., Stone E.C. 1972. Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Veterinary Medicine Small Animal Clinic*. 67: 1305-1307.
- Arbeiter K., Szekely H., Lorin D. 1972. Results of a 5 year trial of Bay-Val470 (Rompun) in the dog and cat. En: *Veterinary Medicine Review*. Pp: 248-258.
- Austrand de Morais H.S., Muir W.W III. 1995. The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. *Veterinary Surgery*. 24: 356-364.
- Bednarski R.M., Bednarski L.S., Muir WW III. 1984. Cost comparison of anesthetic regimens in the dog and cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 185: 869-872.
- Belda E. 2005. Estudio de la romifidina en sedación y anestesia disociativa felina. Tesis doctoral. Universidad de Murcia.
- Celly C.S., McDonell W.N., Black W.D., Young S.S. 1997a. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral α -2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 20: 472-478.
- Celly C.S., McDonell W.N., Young S.S., Black W.D. 1997b. The comparative hypoxaemic effect of four α -2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 20:464-471.
- Clarke K.W., England G.C.W. 1989. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*. 30: 343-348.
- Clarke K.W., Hall L.W. 1969. Xylazine a new sedative for use horses and cattle. *Veterinary Record*. 85: 512-517.
- Clarke K.W., Taylor P.M. 1986. Detomidine, a new sedative for horses. *Equine Veterinary Journal*. 5: 366-370.
- Clarke K.W. 1988. Clinical pharmacology of detomidine in the horse. Tesis Doctoral. Universidad de Londres.
- Cullen L.K. 1996. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*. 152: 519-535
- Diamond M.J., Young L.E., Bartram D.H., Gregg A.S., Clutton R.E., Long K.J., Jones

- R.S. 1993. Clinical evaluation of romifidine/ketamine/halothane anaesthesia in horses. *Veterinary Record*. 132: 572-575.
- Dunkle N., Moise N., Scarlett-Kranz J., Short C.E. 1986. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine glycopyrrolate: echocardiographic evaluations. *American Journal of Veterinary Research*. 47: 2212-2216.
- England C.G.W., Flack T.E., Hollingworth E., Hammond R. 1996. Sedative effects of romifidine in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 37: 19-25.
- England G.C.W., Hammond R. 1997. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 38: 141-146.
- England G.C.W., Clarke K.W., Goosens L. 1992. A comparison of the sedative effects of three α -2 adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 15: 194-201.
- England G.C.W., Clarke K.W. 1989a. The effect of route of administration upon the efficacy of medetomidine. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 16: 32-34.
- England G.C.W., Thompson S. 1997. The influence of route of administration upon the sedative effect of romifidine in dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 24: 21-23.
- Gleed RD. 1987. Tranquillisers and sedatives. En: *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Pp. 16-27. Ed. Short CE. Williams & Wilkins. Baltimore.
- Gómez-Villamandos R., Santisteban J., Céspedes M., Romero C., Ruiz I. 1994. Romifidine/Ketamine anaesthesia in cats. Clinical evaluation. *International Congress of Veterinary Anesthesia*. Guelph. Canada.
- Hall L.W., Clarke K.W. 1991. Principles of sedation, analgesia and premedication. En: *Veterinary Anaesthesia*, Pp. 51-72. Eds. Hall LW, Clarke KW. Bailliere Tindall. Londres.
- Haskins S.C., Patz J.D., Farver T.B. 1986. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 47: 636-641.
- Hatch R.C., Kitzman J.V., Zahner J.M., Clark J.D., Booth N.H. 1984. Comparison of five preanesthetic medicaments in thiopental anesthetized cats: antagonism by selected compounds. *American Journal of Veterinary Research*. 45: 2322-2327.
- Heaton J.T., Brauth S.E. 1992. Effects of yohimbine as reversing agent for ketamine-xylazine anesthesia in budgerigars. *Laboratory Animal Science*. 42: 54-56.
- Hoffman P.E. 1974. Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 164: 42-45.
- Hsu W.H., Schaffer D.D., Hanson C.E. 1987. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 190: 423-426.
- Hsu W.H. 1981. Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 218: 188-192.
- Kannegieter N.J. 1993. The use of romifidine as a sedative in the horse. *Australian Equine Veterinarian*. 11: 91-93.
- Keller, H., Genzow, M. 1994. Klinische erfahrungen mit dem neuen sedativum romifidin (Sedivet) beim pferd. *Pferdeheilkunde*. 10: 253-258.
- Kerr C., Young S., McDonnell W. 1994. Comparison of the cardiopulmonary effects of romifidine/ketamine and xylazine/ketamine for short duration anesthesia in the horse. *Proceeding of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia*. P: 129.
- Kerr D.D., Jones E.W., Holbert D., Huggins K. 1972a. Comparison of the effects of xylazine

- and acetylpromazine maleate in the horse. *American Journal of Veterinary Research*. 33: 777-784.
- Kerr D.D., Jones E.W., Huggins K., Edwards W.C. 1972b. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *American Journal of Veterinary Research*. 33: 525-532.
- Lukasik V. 1999. Premedication and sedation. En: *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. Pp. 71-87. Eds. Seymour C, Gleed Robin. BSAVA. Cheltenham.
- Macdonald E., Hapalinna A., Virtanen R., Lammintausta R. 1989. Effects of acute administration of medetomidine on the behavior, temperature and turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica (Supplementum)*. 85: 77-81.
- Maze M., Tranquilli W. 1991. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 74: 581-605.
- McCashin F.B., Gabel A.A. 1975. Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 36: 1421-1429.
- Muir W.W., Hubbell J.A.E. 1989. Drugs used for preanesthetic medication. En: *Handbook of Veterinary Anesthesia*. Pp. 15-28. Eds. Muir WW & Hubbell JAE. The C.V. Mosby Company. St Louis.
- Muir W.W. 1981. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. *Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice*. 3: 17-44.
- Paddleford R.R. 1999. Preanesthetic Agents. En: *Manual of small Animal Anesthesia*, Pp 12-31. Ed. Paddleford RR. Saunders WB. Filadelfia.
- Pascoe P. 2003. Comunicación personal. Lista ACVA.
- Pfizer Salud Animal. Informe técnico 2003. Madrid.
- Poulsen Nautrup B., Keller H. 1989. Klinische prufung des imino-imidazolidin-derivatives STH 2130 als sedivum im vergleich zu acepromazin (Sedalin) und als Praanasthetikum an pferden. *Pferdeheilkunde*. 3: 127-134.
- Prince H.L., Ohnishi S.T. 1980. Effects of anesthetics on the heart. *Fed Proc*. 39: 1575-1579.
- Savola J.M., Ruskoaho H., Puurunen J., Karki N.T. 1985. Cardiovascular action of detomidine, a sedative and analgesic derivative with alpha-agonist properties. *European Journal of Pharmacology*. 118: 69-76.
- Savola J.M., Ruskoaho H., Puurunen J., Salonen J.S., Kadki N.T. 1986. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha-2-adrenoceptors. *Journal of Autonomic Pharmacology*. 5: 275-284.
- Scheinin M., Macdonald, E. 1989. An introduction to the pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 11-19.
- Selmi A.L., Barbudo-Selmi G.R., Mendes G.M., Figueiredo J.P., Lins B.T. 2004. Sedative, analgesic and cardiorespiratory effects of romifidine in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 31: 195-206.
- Silverman A.G., Wilner H.I., Okun R. 1970. A case of gastrointestinal bleeding following the use of tolazoline. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 16: 318-320.
- Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. 1996. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. En: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, Pp. 183-210. Eds. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore.
- Vaha-Vahe T. 1989. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 30: 267-273.
- Vainio O., Palmu L., Virtanen R., Wecksell J. 1987. Medetomidine, a new sedative and

- analgesic drug for dogs and cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 14: 53-55.
- Vickery R.G., Sheridan B.C., Segal I.S., Maze M. 1988. Anaesthetic and hemodynamic stereoisomers of medetomidine, an α -2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia*. 67: 611-615.
- Virtanen R., Macdonald E. 1985. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha 2 adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. *European Journal of Pharmacology*. 115: 277-284.
- Virtanen R., Nyman L. 1985. Evaluation of the alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor effects of detomidine, a novel veterinary sedative analgesic. *European Journal of Pharmacology*. 108.
- Virtanen R., Ruskoako H., Nyman L. 1985. Pharmacologic evidence for the involvement of α -2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgesic. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8: 30-37.
- Virtanen R., Savola J.M., Saano V., Nyman L. 1988. Characterization of the selectivity and potency of medetomidine as an α -2 adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology*. 150: 9-14.
- Virtanen R., Savola J.M., Saano V. 1989. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Archives of the International Pharmacodynamic Therapy*. 297: 190-204.
- Virtanen R. 1989. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 29-37.
- Virbac Salud Animal. Informe técnico. 2004. Barcelona.
- Voetgli K. 1988. Studies on the sedative and analgesic effect of an alpha-2 adrenoceptor agonist (STH 2130 Boehringer) in horses. Tesis Doctoral. Universidad de Berna.
- Yate S. 1973. Clinical use of xylazine. A new drug for old problems. *Veterinary Medicine of Small Animals Clinics*. 68: 483-486.
- Ylisela E, Vainio O. 1989. Effects of medetomidine on the experimental auricular pain in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica (Supplementum)*. 85: 187-191.

