

Influencia cronobiológica de la Xilacina en el sistema cardiovascular de perros.

Influence of Xilazine chronobiological on the cardiovascular system of dogs.

Diego Graiff¹ MV, MSc; María Dolores San Andrés Larrea² MV; María Victoria Barahona Gomariz² MV; Germán Zurbriggen¹ MV; Marcelo Priotto¹ MV; Marcela Faya¹ MV, EMAP.

Recibido: Octubre 2011.

Aceptado: Noviembre 2011.

Resumen

La cronobiología es considerada la ciencia que estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización. La cronofarmacología estudia las características funcionales de los fármacos para poder optimizar su uso. La xilacina es un fármaco agonista adrenérgico α_2 , utilizado en caninos para sedación y preanestesia por sus propiedades analgésicas y miorrelajantes, y con diversos efectos secundarios. Este estudio compara el efecto de la xilacina administrada a caninos adultos por vía intravenosa (iv) a las 8 am y 8 pm, contrastando parámetros cardiovasculares como el ritmo cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica, con el objetivo de valorar la necesidad de indicar posologías diferentes de esta droga según el horario utilizado. Se utilizó un preparado comercial de xilacina al 2% y se administró una dosis de 1 mg/kg por vía iv. Se sometieron los resultados a la prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney U) para interferencias basadas en dos muestras independientes, en el programa estadístico Infostat®. La administración de xilacina provocó diferencias estadísticamente significativas en las mediciones a los 5 y a los 10 minutos de la frecuencia cardíaca, con un nivel de significancia del 5% y un valor de p de 0,0173 y 0,0390 respectivamente. La frecuencia cardíaca disminuye significativamente en los primeros 10 minutos pos-administración de xilacina iv en perros a la noche, por lo que se recomienda incrementar el monitoreo del paciente en este horario. En las demás variables se observaron leves diferencias cuando se compararon a las 8 y a las 20 hs entre ambos grupos, aunque no fueron estadísticamente significativas.

Palabras claves: cronofarmacología, xilacina, caninos.

Introducción

La cronobiología es considerada la ciencia que estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización. El estudio de los ritmos biológicos

Abstract

Chronobiology is considered the science of biological rhythms in all levels of organization. Chronopharmacology studies the functional characteristics of the drugs to optimize their use. Xylazine is an α_2 adrenergic agonist, used in dogs as sedative and preanesthetic drug because its analgesic and muscle relaxants properties; it also has various side effects. This study compares the effect of xylazine administered to adult dogs intravenously (iv) at 8 am and 8 pm, contrasting cardiovascular parameters such as heartbeat, heart rate and systolic blood pressure, in order to assess the need to indicate different dosages of the drug in different hours of the day. We used a commercial preparation of xylazine 2% and a dose of 1 mg / kg intravenously. Results were analyzed with the Wilcoxon test (Mann-Whitney U) for interference based on 2 independent samples, using the statistical program Infostat®. The administration of xylazine caused statistically significant differences in measurements at 5 and 10 minutes of heart rate, with a significance level of 5% and a p value of 0.0173 and 0.0390 respectively. Heart rate decreased significantly in the first 10 minutes post-iv administration of xylazine in dogs at night, so it is recommended to increase the monitoring of the patient at those hours. Slight differences were observed in the variables taken at 8 am and 8 pm between the two groups, although they were not statistically significant.

Key words: chronopharmacology, xylazine, dogs.

también explora problemas prácticos tales como los efectos del horario de verano, la variabilidad en análisis clínicos, problemas asociados al sueño y dosificación de fármacos. Teniendo en cuenta que muchos parámetros fisiológicos se organizan en

función del tiempo, es lógico suponer que no sólo es necesaria la dosis correcta de un medicamento, sino también saber dosificarla en el tiempo correcto. Los fármacos en los animales pueden variar su susceptibilidad y capacidad de absorción dependiendo de la hora a la que se administre. Así, surgió la cronofarmacología para el estudio de las características funcionales de algunos fármacos y poder optimizar su uso en casos específicos. La cronoterapia propone una modificación a los esquemas de tratamiento preestablecidos según el ritmo biológico. El manejo cronobiológico de pacientes aún presenta diversos problemas logísticos y metodológicos, sobre todo en lo que respecta al monitoreo continuo de las variables fisiológicas y a que la atención cronobiológica de pacientes implica un seguimiento continuo y en muchos casos ambulatorio acompañado de altos costos.¹

Se han identificado influencias circadianas en las concentraciones séricas de triglicéridos y albúmina.^{2,3} La presión arterial (diastólica y sistólica) y la frecuencia cardíaca descienden durante la noche (de 21 a 6 hs) y luego aumentan en las primeras horas de la mañana en humanos.⁴ La presión arterial media y la frecuencia cardíaca varían en ratones C57BL según su ritmo circadiano, siendo estos parámetros mayores durante la noche que durante el día.⁵ Considerando que los ratones tienen actividad nocturna preponderante, se postula que en los perros el ritmo circadiano también tendría influencia directa en parámetros cardiovasculares como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el ritmo cardíaco. Se han realizado estudios cronobiológicos de la respuesta farmacológica de combinación de ketamina con midazolam en perros, demostrando diferencias significativas entre la mañana y la noche y estudios cronotoxicológicos con la ketamina.^{6,7}

El clorhidrato de 2(2,6-dimetilfenilamino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiazina (xilacina) se sintetizó en 1962 y se la denominó en sus orígenes Bay Va 1470.⁸ Es un fármaco agonista adrenérgico α_2 porque estimula los receptores α_2 adrenérgicos. Estos receptores están asociados a la proteína G, cuya activación conduce a la inhibición de la adenilciclasa y a cambios en las conductancias del potasio y el calcio, que producen cambios en el potencial de membrana y en la excitabilidad neuronal.⁹ Entre los efectos secundarios que produce la xilacina se listan vómitos, marcada hipotermia al deprimir el centro termorregulador, aumento inicial de la presión arterial debido a un incremento de la resistencia periférica (cierto efecto sobre los receptores α_1) seguido de una etapa más prolongada de hipotensión, bradicardia que llega en ocasiones a provocar bloqueos auriculoventriculares de 2º grado y depresión respiratoria en dosis altas.

El efecto en la administración endovenosa comienza entre los dos a cinco minutos post aplicación y es máxima a los 10 minutos, durando el efecto 1,5 horas.^{10,11} La recuperación completa suele demorar de dos a cuatro horas.¹¹ La xilacina se metaboliza rápidamente en hígado, eliminándose casi en un 90% como metabolitos por orina.¹⁰ El período de semieliminación ronda entre los 30 minutos y las seis horas.^{10,11} La xilacina se utiliza en caninos como sedante y preanestésico por sus propiedades analgésicas y miorrelajantes. Las dosis recomendadas en caninos para sedación es de 0,6 mg/kg iv y como preanestésico de 0,5 a 1 mg/kg iv.¹⁰ Puede utilizarse para tratar la ansiedad posquirúrgica a dosis de 0,1 a 0,5 mg/kg iv, intramuscular o subcutánea.¹¹

Este estudio compara el efecto de la xilacina administrada a caninos adultos por vía iv a las 8 hs y las 20 horas, contrastando algunos parámetros cardiovasculares como el ritmo cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, con el objetivo de valorar la necesidad de indicar posologías diferentes de esta droga según el horario utilizado.

Materiales y método

En esta experiencia se utilizaron seis caninos hembras de raza mestiza adultos, de entre dos y cinco años, sanos al examen clínico, bioquímica sanguínea y hemograma, propiedad del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Católica de Córdoba; con un peso de 7,7 a 20 kg (media \pm DS: 14,5 \pm 4,8 kg). Los animales fueron alimentados con alimento balanceado comercial dos veces por día, con provisión de agua *ad libitum*, y sujetos a un régimen de luz artificial de 12 hs de luz: 12 hs de oscuridad. A los animales se los sacó a pasear diariamente durante los horarios diurnos de luz. La experiencia se desarrolló en dos etapas en las instalaciones del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Católica de Córdoba, el 27 de agosto de 2009 y el 10 de setiembre de 2009, a fin de poder utilizar tres perros por turno en un día y las otras tres perras por turno en el otro día. La distribución de las perras en los grupos de la mañana y de la noche se realizó aleatoriamente, invirtiendo los grupos a los 15 días.

Se utilizó un preparado comercial con xilacina al 2%. Se utilizaron tres electrocardiógrafos, uno marca Berger modelo CD120A, uno marca Cardio Técnica modelo RG-401 y uno marca Saiko modelo 101 G, todos de un canal, a fin de estudiar paralelamente a tres perros por vez. Previamente al estudio se realizó el calibrado y un estudio comparativo entre los tres equipos, no demostrando

¹ Hospital Veterinario, Universidad Católica de Córdoba, Av. Armada Argentina 3555, Córdoba, Argentina.

² Dpto. de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Av. Puerta de Hierro s/n, Madrid, España.

diferencias en la medición de cada uno. A fin de evitar errores de determinación por diferencias de calibración entre los tres electrocardiógrafos, previamente se compararon los tres equipos, no demostrando diferencias de calibración entre ellos. Para evitar el artefacto eléctrico de 60 ciclos se utilizaron los electrocardiógrafos con batería. Se realizó el registro sólo en derivación II, con voltaje de 1cm/mv y por lo menos seis segundos a una velocidad de 25 mm/seg (tira de ritmo). Se colocó al paciente en decúbito lateral derecho. Para medir la presión arterial sistólica se utilizó el método Doppler con un ultrasonido marca Parks® modelo 811B, con el paciente en decúbito lateral derecho y realizando la medición en la arterial metatarsiana dorsal derecha, previa depilación de la zona. Se utilizaron manguitos neonatales descartables de dos vías Surgi Cuf® de Ethox®, números dos (5202) y tres (5203) según el diámetro del miembro a medir, acoplados a un esfigmomanómetro aneroide marca Riester®. Se utilizó el manguito Nº 2 (5202) de tres cm. de ancho para miembros de 7,5 cm. de circunferencia (+/- 1 cm.), y el manguito Nº 3 (5203) de cuatro cm. de ancho para miembros de 10 cm. de circunferencia (+/- 1 cm.). El manguito se colocó a la altura de la válvula aórtica para evitar el efecto de la gravedad en el incremento de la presión arterial sistémica.

Cada animal, previo ayuno sólido de 12 hs.

y sin premedicación previa, recibió xilacina a una dosis de 1 mg/kg por vía iv. Las inyecciones fueron administradas siempre por el mismo operador en la vena cefálica antebraquial derecha. Durante todo el procedimiento se respetaron todas las condiciones bioéticas y de bioseguridad exigidas por la Universidad Católica de Córdoba.

Los parámetros cardiovasculares relevados se registraron en una planilla diseñada a tal fin, tomando los valores de frecuencia cardíaca, intervalo PR, intervalo QT, segmento ST, onda T, ritmo cardíaco y presión arterial sistólica a los tiempos 0 (8,00 hs), 1 (8,05 hs), 2 (8,10 hs), 3 (8,20 hs), 4 (8,35 hs), 5 (8,50 hs), 6 (9,10 hs), 7 (9,30 hs) y 8 (10,00 hs) de la mañana,(M) y a los tiempos 0 (20,00 hs), 1 (20,05 hs), 2 (20,10 hs), 3 (20,20 hs), 4 (20,35 hs), 5 (20,50 hs), 6 (21,10 hs), 7 (21,30 hs) y 8 (22,00 hs) de la noche(N). Se sometieron los resultados a la prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney U) para interferencias basadas en dos muestras independientes, en el programa estadístico Infostat.¹²

Resultados

Cada una de las variables se analizó con la prueba de Wilcoxon de forma independiente, mostrando los siguientes resultados, expresados en las tablas y gráficos 1 a 7.

Tabla 1. Frecuencia Cardíaca:

Clasifc	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	121,67	143,33	21,37	17,51	27,00	0,0649
Turno	T1	M	N	6	6	100,00	50,00	32,25	15,49	54,00	0,0173
Turno	T2	M	N	6	6	93,33	48,33	28,75	11,69	52,50	0,0390
Turno	T3	M	N	6	6	83,33	58,33	25,03	7,53	51,00	0,0736
Turno	T4	M	N	6	6	81,67	53,33	29,27	10,33	50,50	0,0671
Turno	T5	M	N	6	6	80,00	51,67	26,83	11,69	51,00	0,0541
Turno	T6	M	N	6	6	83,33	55,00	36,70	8,37	50,00	0,0801
Turno	T7	M	N	6	6	78,33	58,33	29,27	7,53	44,50	0,4026
Turno	T8	M	N	6	6	90,00	58,33	42,90	7,53	47,00	0,2165

Tabla 2. Intervalo PR:

Clasifc	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	0,09	0,09	0,01	0,01	36,00	>0,9999
Turno	T1	M	N	6	6	0,12	0,12	0,01	0,01	39,00	>0,9999
Turno	T2	M	N	6	6	0,12	0,13	0,01	0,01	36,00	>0,9999
Turno	T3	M	N	6	6	0,13	0,13	0,01	0,02	36,50	0,8052
Turno	T4	M	N	6	6	0,13	0,13	0,01	0,02	39,00	>0,9999
Turno	T5	M	N	6	6	0,13	0,13	0,01	0,02	39,00	>0,9999
Turno	T6	M	N	6	6	0,13	0,13	0,01	0,02	38,50	>0,9999
Turno	T7	M	N	6	6	0,12	0,12	0,01	0,02	37,00	0,8009
Turno	T8	M	N	6	6	0,12	0,12	0,00	0,01	42,00	0,4545

Gráfico 1. Frecuencias cardíacas mañana v/s noche

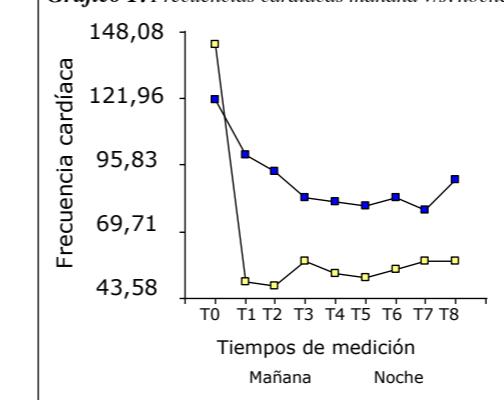


Gráfico 2. Intervalos PR mañana v/s noche

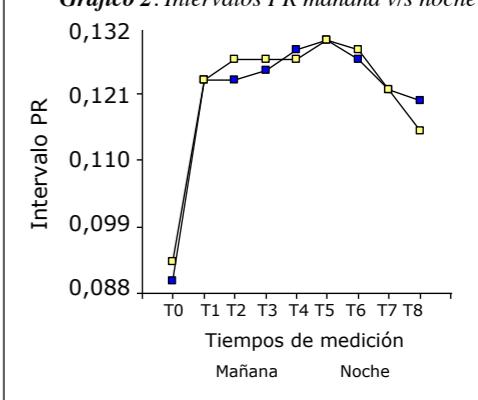


Tabla 3. Intervalo QT:

Clasifc	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	0,18	0,19	0,02	0,02	36,00	>0,9999
Turno	T1	M	N	6	6	0,21	0,22	0,02	0,02	32,00	0,3723
Turno	T2	M	N	6	6	0,22	0,22	0,01	0,02	36,50	0,6017
Turno	T3	M	N	6	6	0,23	0,23	0,02	0,02	40,00	0,9610
Turno	T4	M	N	6	6	0,24	0,23	0,02	0,02	42,00	0,6991
Turno	T5	M	N	6	6	0,24	0,24	0,03	0,02	41,00	0,8918
Turno	T6	M	N	6	6	0,24	0,23	0,03	0,02	43,50	0,5065
Turno	T7	M	N	6	6	0,24	0,24	0,03	0,03	40,00	0,9827
Turno	T8	M	N	6	6	0,24	0,23	0,03	0,04	40,50	0,8874

Tabla 4. Segmento ST: para analizar al segmento ST estadísticamente, se trató al slurring con valor 0,0 mv.

Clasifc	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	-0,05	-0,07	0,05	0,05	42,00	>0,9999
Turno	T1	M	N	6	6	-0,06	-0,06	0,05	0,05	9,00	>0,9999
Turno	T2	M	N	6	6	-0,06	-0,06	0,05	0,05	39,00	>0,9999
Turno	T3	M	N	6	6	-0,06	-0,08	0,05	0,04	42,50	0,7727
Turno	T4	M	N	6	6	-0,06	-0,08	0,05	0,04	42,50	0,7727
Turno	T5	M	N	6	6	-0,03	-0,08	0,04	0,04	49,50	0,1342
Turno	T6	M	N	6	6	-0,04	-0,08	0,05	0,04	46,00	0,3723
Turno	T7	M	N	6	6	-0,04	-0,04	0,05	0,05	39,00	>0,9999
Turno	T8	M	N	6	6	-0,04	-0,04	0,05	0,05	39,00	>0,9999

Gráfico 3. Intervalo QT (mañana v/s noche)

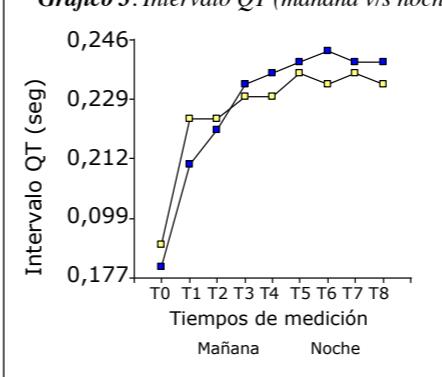
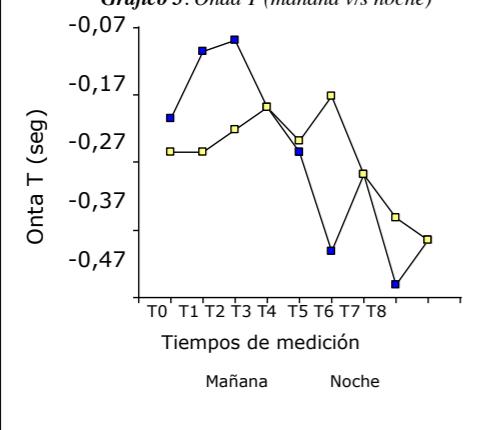
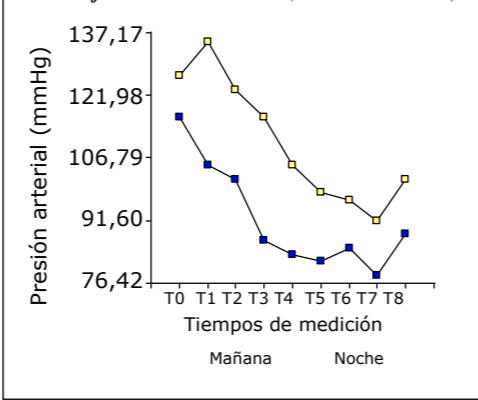


Tabla 5. Onda T: para analizar la onda T estadísticamente, se trató a la onda T bifásica con valor 0,00 seg.

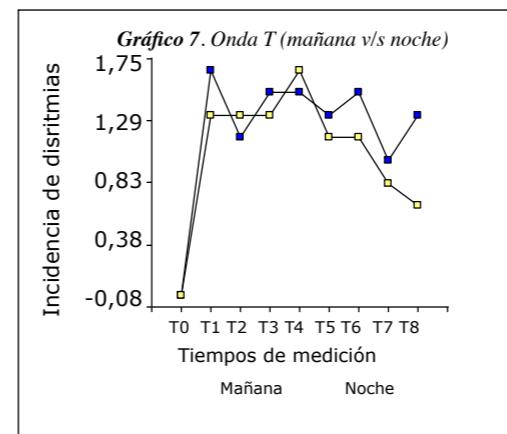
Clasif	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	-0,20	-0,25	0,30	0,39	40,50	0,8506
Turno	T1	M	N	6	6	-0,10	-0,25	0,20	0,40	42,50	0,6169
Turno	T2	M	N	6	6	-0,08	-0,22	0,26	0,40	43,00	0,5693
Turno	T3	M	N	6	6	-0,18	-0,18	0,29	0,44	38,00	0,9351
Turno	T4	M	N	6	6	-0,25	-0,23	0,38	0,38	39,00	>0,9999
Turno	T5	M	N	6	6	-0,40	-0,17	0,35	0,40	33,00	0,3831
Turno	T6	M	N	6	6	-0,28	-0,28	0,34	0,40	39,50	>0,9999
Turno	T7	M	N	6	6	-0,45	-0,35	0,40	0,37	36,00	0,7078
Turno	T8	M	N	6	6	-0,38	-0,38	0,45	0,31	39,50	0,9740

Tabla 6. Presión Arterial Sistólica:

Clasif	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	116,67	126,67	22,51	21,60	33,00	0,4048
Turno	T1	M	N	6	6	105,00	135,00	24,29	28,81	27,50	0,0714
Turno	T2	M	N	6	6	101,67	123,33	13,29	24,22	29,00	0,1104
Turno	T3	M	N	6	6	86,67	116,67	20,66	30,11	28,00	0,0779
Turno	T4	M	N	6	6	83,33	105,00	27,33	25,88	30,00	0,1991
Turno	T5	M	N	6	6	81,67	98,33	24,83	20,41	32,00	0,3355
Turno	T6	M	N	6	6	85,00	96,67	35,07	20,66	31,50	0,2468
Turno	T7	M	N	6	6	78,33	91,67	29,27	14,72	33,50	0,4113
Turno	T8	M	N	6	6	88,33	101,67	44,46	27,14	33,50	0,4091

Gráfico 5. Onda T (mañana v/s noche)**Gráfico 6.** Presión arterial (mañana v/s noche)**Tabla 7.** Incidencia de disritmias

Clasif	Variable	Grupo1	Grupo2	n(1)	n(2)	Media(1)	Media(2)	DS(1)	DS(2)	W	p(2 colas)
Turno	T0	M	N	6	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	sd
Turno	T1	M	N	6	6	1,67	1,33	0,52	1,03	44,00	0,5130
Turno	T2	M	N	6	6	1,17	1,33	0,98	1,03	38,00	>0,9999
Turno	T3	M	N	6	6	1,50	1,33	0,55	0,52	42,00	>0,9999
Turno	T4	M	N	6	6	1,50	1,67	0,84	0,52	38,00	>0,9999
Turno	T5	M	N	6	6	1,33	1,17	0,82	0,75	41,50	0,8918
Turno	T6	M	N	6	6	1,50	1,17	1,05	0,75	42,50	0,7165
Turno	T7	M	N	6	6	1,00	0,83	0,63	0,75	41,50	0,8636
Turno	T8	M	N	6	6	1,33	0,67	0,82	0,82	47,00	0,3160

**Ritmo Cardíaco:**

Para poder analizar estadísticamente al ritmo cardíaco, se valoró a los ritmos fisiológicos (ritmo sinusal, arritmia sinusal y marcapaso auricular errante) con un 0 (cero), y a cada una de las disritmias patológicas con un 1 (uno).

Discusión

Si bien la administración de xilacina marcó leves diferencias en las variables tomadas a las ocho y a las 20 hs, sólo hubo diferencias de la frecuencia cardíaca estadísticamente significativas en las mediciones a los 5 minutos (T1) y a los 10 minutos (T2), con un nivel de significancia del 5% y un valor de p de 0,0173 y 0,0390, respectivamente.

Los intervalos PR y QT se prolongaron en ambos turnos de administración, pero sin demostrar diferencias significativas en su duración. Con el segmento ST se visualizan gráficamente diferencias entre ambos turnos de administración a los tiempos 3, 4, 5 y 6 (diagrama de perfiles multivariados), pero esa diferencia gráfica no se evidencia estadísticamente en la prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney U) para interacciones basadas en dos muestras independientes, quizás debido a que los valores del segmento oscilaron en un rango muy estrecho entre 0 y -0,10 mv. Lo mismo sucedió con

la onda T, que gráficamente mostró diferencias entre ambos turnos a los tiempos 1, 2 y 5, pero estadísticamente no fue significante; con rangos de medición de entre -0,90 a +0,20 mv, pero con diferencias basales individuales importantes.

La presión arterial se midió con una escala de 10 en 10 mmHg y gráficamente si bien se visualizan diferencias entre los efectos a la mañana y a la noche, estadísticamente esa diferencia no se demuestra, sugiriendo que quizás sí se encuentren diferencias estadísticamente significativas si se midiese la presión arterial con mayor precisión, es decir con escala de 1 en 1 mmHg ó 5 en 5 mmHg. Solamente se evidenció la elevación inicial de la presión arterial sistólica en el tiempo 1 en el turno de la noche, no así a la mañana, debido a que sólo una perra elevó la presión en el tiempo 1 durante la mañana y cuatro perras elevaron su presión en el tiempo 1 durante la noche.

No hay diferencias significativas en las mediciones del ritmo cardíaco entre los dos turnos del estudio.

Existe mucha variabilidad individual a la respuesta cardiovascular de la xilacina en perros. La frecuencia cardíaca disminuye significativamente en los primeros 10 minutos pos-administración de xilacina endovenosa en perros durante la noche, por lo que se recomienda incrementar el monitoreo del paciente en este horario.

Se debería ampliar el estudio y evaluar el efecto del fármaco con una dosis de 0,5 mg/kg (dosis menor) y 2 mg/kg (dosis mayor), para comprobar si con otra dosis existen diferencias significativas en la frecuencia cardíaca al inicio del protocolo. Se abre la posibilidad de evaluar el efecto de este fármaco en otros horarios.

Referencias bibliográficas

- Ángeles Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C.

Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med UNAM. 2007, 50(6):238-241.

2. Bertolucci C, Fazio F, Piccione G. Daily rhythms of serum lipids in dogs: influences of lighting and fasting cycles. Comp. Med. 2008, 58(5):485-489.

3. Widenhorn N, Scaglione M, Tomatis F, De Gennaro M, Cerutti R. Ritmos circadianos de la albúmina sanguínea en caninos. Resumen de las XXVII Jornadas de actualización en Ciencias Veterinarias del Colegio de Médicos Veterinarios de la Provincia de Córdoba (Argentina). 2008 Setiembre 26-28; Villa Giardino, Argentina.

4. Höcht C, Taira C. Cronofarmacología en el tratamiento de la hipertensión arterial. Boletín del Consejo Argentino de HTA. 2006, 7:16-23.

5. Li P, Sur S, Mistlberger R, Morris M. Circadian blood pressure and heart rate rhythms in mice. Am J Physiol. 1999, 276(45): 500-504.

6. Rebuelto M, Montoya L, Ambros L, Waxman S, Grubissich J. Estudio cronobiológico de la respuesta farmacológica de la combinación ketamina-midazolam en perros. InVet. 2003, 5(1):83-90.

7. Picco E, Diaz David D, Cerrutti J, Boggio J. Chronotoxicology of ketamine. Biocell. 2001, 25 (3):10.

8. Gross M. Tranquilizantes, agonistas α_2 adrenérgicos y compuestos relacionados. En: Adams H. Farmacología y terapéutica veterinaria. Acribia. Zaragoza. 2003: 315-359.

9. Belda E, Laredo F, Escobar M, Agut A, Soler M, Lucas X. Agonistas α_2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. An Vet. 2005, 21:23-33.

10. Caballero E, Ahumada F. SNC. Fármacos tranquilizantes. En: Botana López L, Landoni M, Martín Jiménez T. Farmacología y terapéutica veterinaria. McGraw Hill – Interamericana. Madrid. 2002: 166-167.

11. Plumb D. Manual de farmacología veterinaria. 5º edición. Intermédica. Argentina. 2006: 739-741.

12. Infostat. Versión 2009. Grupo InfoStat, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. 2009.