

DEXMEDETOMIDINA Y OTROS AGONISTAS α_2 -ADRENÉRGICOS EN VETERINARIA

Laura Fernández Moreno; Marina Luque Gómez; Manuel San Andrés Larrea

INTRODUCCIÓN

La dexmedetomidina fue aprobada por la FDA norteamericana en diciembre de 1999 para la sedación de pacientes inicialmente intubados y en ventilación mecánica en el ámbito de los Cuidados Críticos durante no más de 24 horas, usada en forma de infusión continua intravenosa. En la Unión Europea, hoy en día, no está comercializada.

Se trata de un fármaco estudiado a nivel preclínico y clínico que presenta unas interesantes características farmacológicas en cuanto a sus propiedades sedantes, analgésicas, de disminución de los requerimientos de otros fármacos anestésicos y de disminución de la liberación de catecolaminas, con unos efectos adversos relativamente predecibles, derivados de sus acciones como α_2 agonista. Estas propiedades lo convierten en un fármaco que será objeto sin duda de nuevos estudios y trabajos científicos que permitirán dilucidar si finalmente puede llegar a ser una alternativa a tener en cuenta en pacientes que requieran del empleo de técnicas de sedación y analgesia en medicina veterinaria.

La Dexmedetomidina es un nuevo agonista α_2 -adrenérgico, y en la actualidad hay un creciente interés en su uso en anestesiología, por reducir el consumo de anestésicos y promover estabilidad hemodinámica.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS GENERALES DE LA DEXMEDETOMIDINA

Fármaco: Dexmedetomidina (d-isómero medetomidina).

Grupo Químico: Imidazol

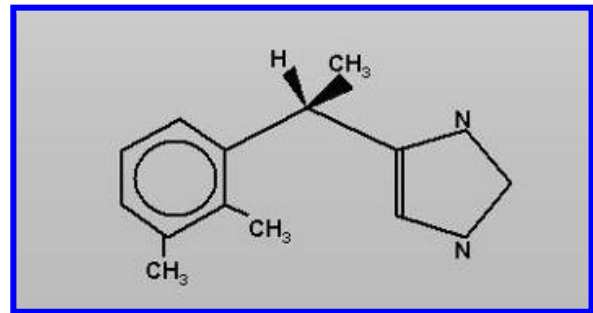
Mecanismo de Acción: Agonista α_2 -adrenérgico. (Altamente selectivo α_2/α_1 ? 100%; 1620)

Mecanismo analgésico: actúa en receptores α_2 del asta posterior de la médula.

Efecto sedante: supraespinal

Revierte el efecto sedante ? Atipamezol

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y algunos países europeos como un agente sedante/analgésico de uso veterinario.



AGONISTA **Selectividad**

Clonidina	220
Xilacina	160
Detomidina	260
Medetomidina	1620
Romifidina	? ¿?

La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico α_1 , presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores α_2/α_1 de 1620, la cual es cinco a diez veces mayor que la que presentan compues-

tos como clonidina, detomidina o xylazina.

De los dos isómeros de la medetomidina, es el d-isómero prácticamente el único que es activo. Por lo tanto, utilizando sólo la dexmedetomidina, estaríamos administrando sólo la forma activa y las dosis necesarias serían menores que si utilizamos medetomidina para lograr un mismo efecto.

Químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]imidazol monoclóhidrato. Su fórmula molecular es $C_{13}H_{16}N_2HCl$, y su peso molecular de 236,7. Este compuesto imidazol que produce sus efectos clínicos después de unirse a los receptores α_2 -adrenérgicos. Tiene carácter lipofílico, con mayor afinidad por los receptores α_2 -adrenérgicos que el fármaco prototipo de este grupo, la clonidina.

La dexmedetomidina, no parece tener afinidad por los receptores β adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos y opioides tipo μ y δ .

Los principales efectos que produce la dexmedetomidina son sedación, analgesia y simpaticólisis, permitiendo así que el paciente esté tranquilo pero excitable e interactivo cuando se le estimula, sin efecto de rebote cuando se le retira la dexmedetomidina, tras cortos tiempos cortos.

La administración de dexmedetomidina por periodos comprendidos entre 24 y 72 horas en pacientes de tratamientos intensivos, ya sea bajo ventilación mecánica, asistida o ventilación espontánea, es eficaz y segura al no encontrarse alteraciones en las variables clínicas.

El efecto sobre la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, seguramente está en relación a su efecto simpaticolítico.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción general de la dexmedetomidina, es mediante su unión al receptor α_2 adrenérgico y la activación de proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G) Las proteínas G activadas modulan la actividad celular, comenzando por la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciéndose la concentración de 3'-5' denosin monofosfato cíclico (AMPC).

El AMPC es un regulador importante de diversas funciones celulares, y actúa mediante el control del estado de fosforilación de proteínas reguladoras a través de la protein cinasa. El descenso de la concentración de AMPC no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que diversos autores han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían: la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, el aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal.

FARMACOCINÉTICA

Se puede administrar por vía endovenosa. Por vía subcutánea o intramuscular es rápidamente absorbido. El modelo que mejor se ajusta a las características de este fármaco es uno bicompartimental. Se ha determinado una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a seroalbúmina y α_1 -glicoproteína ácida.

El metabolismo de la dexmedetomidina es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación. El metabolismo de dexmedetomidina se ve seriamente afectado por la insuficiencia hepática. Su eliminación es por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos y su tiempo medio de eliminación es de 2 horas, y de distribución de 5 minutos.

FARMACODINÁMICA

Las acciones farmacológicas de la dexmedetomidina son múltiples. La administración de este fármaco tanto por vía sistémica como intratecal, en animales de experimentación, anfibios, monos perros o ratas produce respuestas analgésicas. Cuando la dexmedetomidina se emplea como premedicación, presenta efectos dosis dependientes similares a clonidina.

A dosis sedantes, la dexmedetomidina, disminuye de forma dosis-dependiente las concentra-

ciones de GMPc cerebeloso (este efecto es inhibido en mayor medida por el antagonista yohimbina).

A nivel de receptores, la dexmedetomidina ejerce su acción hipnótico-sedante a nivel del *locus ceruleus*, puesto que al inhibir la liberación de noradrenalina en este punto, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex.

Los α_2 -agonistas disminuyen los requerimientos de otros fármacos en la inducción y mantenimiento anestésico. Esto se debe al efecto inhibitorio sobre la transmisión central noradrenérgica propia de este grupo de fármacos y se cree que también es por un lugar adicional de acción de los α_2 agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles, provocada por los α_2 -agonistas. En estudios clínicos en los que dexmedetomidina se ha empleado principalmente como premedicación, se ha constatado que produce una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados. En varios tipos de cirugía, la dexmedetomidina consiguió reducir la dosis de inducción de varios agentes, como tiopental, fentanilo o isoflurano, extendiendo este efecto a las dosis de mantenimiento, que en el caso de isoflurano llegó a una reducción de sus requerimientos del 90%.

En ratas, se ha comprobado un descenso de la CAM de halotano cuando se administra dexmedetomidina, siendo este descenso dosis dependiente. Esta acción es revertida por el antagonista selectivo α_2 idazoxan, pero no por naltrexona. El óxido nítrico también juega un papel mediador en las acciones anestésicas de estos fármacos. No se ha encontrado que los receptores imidazolínicos estén implicados en las acciones anestésicas de dexmedetomidina.

A nivel cardiovascular, la dexmedetomidina presenta un comportamiento similar a clonidina, (elevación inicial y transitoria de la presión arterial relacionada principalmente con el uso de dosis altas o la administración endovenosa rápida) si bien su efecto principal a nivel cardiovascular es la producción de hipotensión.

La dexmedetomidina puede ser beneficiosa en pacientes que se intervengan de cirugía vascular pero requieren más intervenciones farmacológicas intraoperatorias para mantener la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Las acciones cardiovasculares de dexmedetomidina se deben a la estimulación de receptores α_2 adrenérgicos a nivel medular, cerebral y también periféricos. El ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debería al estímulo de receptores α_2 postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, mientras que la reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca sería debida a una depresión simpática de origen central, que dejaría el tono vagal sin oposición. Otros autores mantienen que podría deberse a una reducción presináptica de la liberación de noradrenalina o a un efecto parasimpaticomimético directo. Después de la hipertensión inicial, sigue una hipotensión, atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores α_2 presinápticos, mientras que también se explicaría por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos.

Se desconoce la localización y el receptor responsable de la acción hipotensiva a nivel central de la dexmedetomidina

La dexmedetomidina tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación.

El isómero d de la medetomidina, presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, con un incremento inicial de hasta el 16%, seguido de un pronunciado descenso que se continúa incluso 1 hora después de acabada la infusión.

La disminución del flujo simpático y de catecolaminas circulantes está en relación con la acción endocrina de dexmedetomidina.

La tendencia a la hiperglucemia se justifica por la estimulación de los receptores α_2 localizados en las células β del páncreas. Esta relación es dosis dependiente y los niveles volverán a

tomar valores basales al terminar la administración de dexmedetomidina.

La dexmedetomidina causa un descenso del flujo sanguíneo cerebral, evita el temblor al igual que la clonidina y en algunas especies animales, posee una acción neuroprotectora. También ejerce una acción diurética y natriurética. La atenuación de la secreción de la hormona antidiurética o bien el bloqueo de su efecto en los túbulos renales, explican la diuresis inducida por los α_2 agonistas.

El efecto directo de los α_2 agonistas sobre los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y la inhibición de la liberación de acetilcolina provoca una disminución del flujo salival.

Los α_2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α_2 adrenoceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal.

Los α_2 agonistas disminuyen la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos.

La acción antinociceptiva de la dexmedetomidina se realiza predominantemente sobre el receptor α_2 -adrenérgico de la médula espinal. Sin embargo, pese al concepto de que la analgesia proporcionada por dexmedetomidina es un efecto espinal, se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el *locus ceruleus* produce antinocicepción, que podría ser revertida mediante la administración de antagonistas α_2 como atipamezol tanto a nivel del *locus ceruleus*, como intratecalmente.

Según la administración de α_2 -adrenérgicos sea sistémica o intratecal, podrán tener un efecto anticonceptivo y sedante o sólo anticonceptiva respectivamente.

INTERACCIONES

Debido a sus acciones sobre los requerimientos anestésicos, la administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos halogenados causa en general una disminución de las necesidades de éstos.

Como se nombra anteriormente, los α_2 agonistas disminuyen los requerimientos de otros fármacos en la inducción y mantenimiento anestésico, debiéndose fundamentalmente al efecto inhibitorio sobre la transmisión central noradrenérgica propia de este grupo de fármacos y se cree que también es por un lugar adicional de acción de los α_2 agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles, provocada por los α_2 agonistas.

En estudios isobolográficos en ratas se ha podido comprobar que la interacción entre dexmedetomidina y fentanilo y dexmedetomidina y diazepam son de tipo sinérgico para los efectos anestésicos e hipnóticos de los fármacos implicados.

SEGURIDAD

Según estudios realizados en humanos, los efectos más adversos que más frecuentemente aparecen son hipertensión, hipotensión, náuseas, bradicardia y sequedad de boca.

El efecto adverso más importante de la dexmedetomidina es la bradicardia que produce, por lo que el sistema cardiovascular debe ser monitorizado muy de cerca.

Es poco probable poder separar los efectos hemodinámicos no deseables de los efectos sedantes y analgésicos si deseables de la dexmedetomidina, puesto que la bradicardia se produce a concentraciones plasmáticas muy bajas. También se ha visto que la dexmedetomidina es epileptogénica, al ser capaz de reducir el umbral de producción de convulsiones en un modelo experimental de epilepsia generalizada en la rata (Mirski y col, 1994) y en gatos anestesiados con enflurano (Miyazaki y col, 1999).

En general, los efectos adversos de dexmedetomidina son derivados de sus propiedades como α_2 agonista. (Ver tabla 2).

DOSIFICACIÓN

Ha sido empleada en una amplia variedad de dosis y vías de administración en los diversos estudios y ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico de este fármaco. En los estudios clínicos en los que fue empleado como premedicación, la vía de administración más usada fue la intramuscular, siendo la dosis habitualmente de 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, no estando indicado el bolo iv rápido debido a los fenómenos hipertensivos que puede desencadenar.

COMPARACIÓN ENTRE DEXMEDETOMIDINA, MEDETOMIDINA Y XILACINA

TABLA 1: COMPARACIÓN ENTRE DEXMEDETOMIDINA, MEDETOMIDINA Y XILACINA

	DEXMEDETOMIDINA	MEDETOMIDINA	XILACINA
Selectividad receptores (α_2 - α_1)	1.620 : 1 La dexmedetomidina es un agente agonista muy potente y altamente selectivo de los receptores α_2 -adrenérgicos.	1.520 : 1	160 : 1 La xilacina es el agonista α_1 y α_2 adrenérgico utilizado más habitualmente para la inyección epidural en vacas, caballos y cerdos.
Tiempo medio de distribución	2 horas		
Tiempo medio de eliminación	5 min.		
Sedación (DOSIS DEPENDIENTE)	A menos dosis, el mismo o incluso algo más acción sedante (tanto tiempo como duración).	Más dosis para conseguir el mismo efecto que la dexmedetomidina	Más dosis para conseguir el mismo efecto que la dexmedetomidina
Tiempo del efecto calmante o sedación, relajación muscular y analgesia:	90 a 120 minutos (Intravenosa).	45 a 90 minutos (Intravenosa).	20 a 40 minutos (Intravenosa). Tras administración epidural: duración aprox. 220 min.

EFFECTOS COLATERALES

TABLA 2: EFECTOS COLATERALES DE LA DEXMEDETOMIDINA

Efectos cardiovasculares (DOSIS DEPENDIENTES)	Menor hipotensión y menor bradicardia. Disminuye la sensibilidad cardiaca a las arritmias inducidas por catecolaminas (no actúan sobre α_1).	Bradicardia sinusal o un bloqueo auriculoventricular de 1° o 2° grado	Bradicardia sinusal o un bloqueo auriculoventricular de 1° o 2° grado
Función respiratoria	Efectos sobre la ventilación muy leves. No potencia la depresión respiratoria. Tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación.	Deprimen los centros respiratorios a nivel central.	Depresión respiratoria.
Función gastrointestinal	Menor reducción del flujo salival.	Suprimen la salivación, las secreciones gástricas y la motilidad gastrointestinal; en dosis bajas pueden estimular la pica y el apetito.	Suprimen la salivación, las secreciones gástricas y la motilidad gastrointestinal.

Vómito	Reducen la aparición de vómitos.	En perro y gato provocan vómitos y flatulencia en los perros grandes. Intenso efecto emético directamente por activación de receptores α_2 adrenérgicos en el centro regulador del vómito que se sitúa en la zona quimiorreceptora del gatillo. 90% en gatos. 40% -50% en perros.	Provocan vómitos.
Función renal y urinaria	Atenuación de la secreción de la hormona antidiurética, o bien el bloqueo de su efecto en los túmulos renales, explican la diuresis.		
Durante la gestación	No se ha demostrado ningún efecto adverso, pero se recomienda no usarla en hembras gestantes.		Puede inducir el parto prematuro en la vaca.
Glucemia	Como el incremento en los niveles de glucemia tras la administración del fármaco es Dosis dependiente, es menor, y vuelve rápidamente a niveles basales.		
Acción sobre los requerimientos anestésicos	Reducción de la CAM de halotano en ratas (descenso dosis dependiente). En varios tipos de cirugía: consiguió reducir las dosis de inducción de varios agentes, como tiopental, fentanilo e isoflurano (en el isoflurano, reducción de sus requerimientos del 90%).		
Metabolismo: eliminación y excreción.	Metabolismo principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación, y tras estos pasos el fármaco es eliminado por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos. En pacientes con daño renal grave diferencias insignificativas en los tiempos de eliminación en comparación con pacientes sanos.	Contraindicado en pacientes con daño renal grave.	
Termorregulación	Disminución mucho menor de la capacidad de termorregulación de la Tª corporal.	Disminución de Tª corporal	Disminución de la capacidad de Termorregulación.

USOS TERAPÉUTICOS

TABLA 3. USOS TERAPÉUTICOS DE LA DEXMEDETOMIDINA

DROGA	DEXMEDETOMIDINA	MEDETOMIDINA	XILACINA
DOSIS			

- Caballos	Aún no se han especificado.	En caballos Detomidina: 2 a 10 µ/kg i.v.	0,17 a 0,35 mg/kg
- Perros y gatos		0,006 – 0,02 mg/kg i.v. de Medetomidina. - Gato y perro: IM, Sc.; Vía IV lenta, reducir un 25% la dosis.	
- Vaca			0,04-0,1 mg/kg
- Oveja			0,1 – 0,2 mg/kg
- Cabra			0,01 – 0,1 mg/kg
- Cerdo		0,5 mg/kg.	1 – 2 mg/kg.

ASOCIACIÓN DE LA DEXMEDETOMIDINA CON OTROS FÁRMACOS

- ✍ Disminuye los requerimientos de otros fármacos anestésicos: como barbitúricos, opiáceos, midazolam, ketamina y agentes inhalatorios (Halotano e Isoflurano).
- ✍ Sinergismo de la dexmedetomidina con fármacos opiáceos agonistas puros, como el fentanilo, la meperidina o la morfina, independientemente de la vía de administración utilizada.
- ✍ Permite que los pacientes despierten fácilmente y cooperen, lo que le convierte en un fármaco especialmente útil en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- ✍ Además, atenúa la respuesta hemodinámica de los pacientes durante el proceso de intubación endotraqueal, proporcionando estabilidad cardiovascular durante la cirugía

REVERSIÓN DE LOS α_2 -AGONISTAS

El atipamezol es un potente antagonista α_2 -antagonista utilizado para revertir el efecto de la medetomidina. Asimismo puede emplearse para antagonizar el efecto de la xilacina y del amitraz (sedación, hiperglucemia...) en caso de intoxicación (Dosis de atipamezol: =,2 mg/kg IM.). Es el antagonista α_2/α_1 de 8526/1.

Los α_2 -antagonistas por vía intravenosa originan hipotensión y bradicardia. Al ser el atipamezol altamente específico sobre los receptores α_2 estos efectos son mucho menos severos, por lo que se puede emplear por esta vía siempre que se haga de forma lenta (1 minuto).

EJEMPLO DE UN CASO CLÍNICO

Los efectos de la dexmedetomidina como sedante y premedicación en perros beagles sanos de laboratorio

En el estudio se utilizaron niveles altos de levo medetomidina para evaluar si tenía alguna actividad farmacológica o si influenciaría los efectos de sedación y analgesia de la dexmedetomidina en perros beagle.

Se observó que la dexmedetomidina fue al menos tan segura y efectiva como las correspondientes dosis de medetomidina como sedante, analgésico y premedicación en los perros beagle de laboratorio. La farmacocinética de la dexmedetomidina y medetomidina fueron similares pero el aclaramiento de la levomedetomidina fue más rápido que las otras drogas. Sin embargo, redujo los efectos de sedación y analgesia de la dexmedetomidina e intensificó la bradicardia lo cual sugería que la dexmedetomidina sería preferible a la medetomidina en perros. El nivel de dosis de 2 µg/kg de dexmedetomidina como premedicación antes del uso de anestesia con propofol/isoflurano tuvo efectos cardiovasculares estables por lo que se consideró más adecuada que la infusión de propofol (por la suave depresión respiratoria y rápida recuperación). En los beagles tratados con dexmedetomidina sola o combinada con infusión de pro-

pofol o propofol/isoflurano, las arritmias ventriculares fueron detectadas con menos frecuencia que en los perros sanos sin anestesiarse.

El nivel medio de sedación no difirió entre 40 µg/kg de medetomidina intravenosa, 20 µg/kg de dexmedetomidina y 10 µg/kg de dexmedetomidina durante la primera hora.

La sedación causada por las dosis mayores de dexmedetomidina duraron más que los de los 10 µg/kg de dexmedetomidina. Los perros permanecieron recostados más tiempo después de los 20 µg/kg de dexmedetomidina que después de los 40 µg/kg de medetomidina o los 10 µg/kg de dexmedetomidina.

Todos los tratamientos causaron una analgesia significativa, pero la analgesia permaneció más tiempo después de los 20 µg/kg de dexmedetomidina que después de medetomidina 40 µg/kg o dexmedetomidina 10 µg/kg.

El efecto de medetomidina IV y dexmedetomidina fueron similares con respecto a la sedación y analgesia 10 minutos después de la administración. Después de recibir las dosis mayores (40 y 20 µg/kg para la medetomidina y dexmedetomidina, respectivamente) los perros fueron profundamente sedados y mostraron una buena analgesia.

Utilizando un bolo IV de levomedetomidina (10 o 20 µg/kg) o placebo no se observaron signos aparentes de sedación o analgesia. Sin embargo, dos perros parecieron algo cansados a pesar de estar en pie después de la administración de 10 µg/kg de levomedetomidina, y un perro parecía ligeramente nervioso después de la administración de 20 µg/kg.

La levomedetomidina (10 u 80 µg/kg) IV seguida de infusión continua a dosis de 25 µg/kg/h y 200 µg/kg/h, respectivamente o placebo, no causaron signos observables de sedación, analgesia o cambios comportamentales.

El efecto analgésico fue más profundo con dexmedetomidina sola que con dexmedetomidina combinada con dosis mayores de levomedetomidina.

BIBLIOGRAFÍA:

- Farmacología veterinaria. Hector S. Sumano López. Luis Ocampo Camberos. 3ª edición Mc Graw Hill. Pag. 726
- Farmacología y terapéutica veterinaria. H. Richard Adams. Editor (8ª edición inglesa). Editorial Acribia S.A. Pag. 340.
- Manejo del dolor en el perro y el gato. F.J. Tendillo; J.F. Capacés. Ed. Boehringer Ingelheim. Pag. 71.
- Manual de Anestesiología y analgesia en pequeños animales. Chris Seywovr, Robin Gleed (Eds). Pag. 91.
- Manual práctico de anestesia del perro y del gato. José Ramón García Fdez; Ignacio A. Gómez de segura; Enrique Ynavaja Ramírez; Antonio González Cantalapiedra. Ed. Pfizer. Pag. 36.
- Manual de Anestesia en pequeños animales. 2ª Edición. Paddleford. Ed. Intermédica. Pag. 29.
- Farmacología Básica y clínica. Bertram G. Katzung. 8ª Edición (traducida de la 8ª edición en inglés). Editorial El Manual Moderno. Pag. 492.
- Manual de Farmacología Veterinaria. Donald C. Pluma. 5ª edición. Editorial Intermédica. Pag. 477
- Veterinary Drugs. Mark G. Papich, Saunders Elsevier. Second edition. Pag. 395.
- “Seguridad de la dexmedetomidina en infusión de más de 24 horas” Dr. Gilberto Camarena Alejo, Dr. Eduardo Zinker Espino, Dr. Manuel Poblano Morales, Dra. Janet Aguirre Sánchez, Dr. Jesús Martínez Sánchez. Revista de la Asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva. Vol. XIX, 1 ~m. 1 / Ene.-Feb. 2005 Páginas 10-14
- “Dexmedetomidina, un fármaco prometedor” M. Mato, A. Pérez, J. Otero, L.M. Torres. Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. 2002; 49: Páginas 407-420.
- “Dexmedetomidina versus midazolam como premedicación para cirugía endoscópica de senos paranasales. Valoración de la estabilidad química”. Oñevez Tejeda R, Zambada C, Elvarez *RQJ lez R, González *RQJ lez R, González *RQJ lez R, Yáñez C, Reyes E, *RQJ lez A, *RQJ lez B. Vol. 49, Núm. 4 Oct. - Dic. 2004. Páginas 184 – 190.
- Dexmedetomidine and levomedetomidine, the isomers of medetomidine, in dogs. Erja Kuusela. Academic dissertation. Department of Clinical Veterinary Sciences University of Helsinki . Helsinki . Finland