ESTUDIO CLÍNICO RVP-EXP-AN-03/19

Estudio de Eficacia y Seguridad de DETOR®

Medetomidina HCL 0,5 mg/mL Solución Estéril

Sponsor

Laboratorios Richmond División Veterinaria S.A.

Director y Monitor del Estudio

Juan Daniel Onainty Médico Veterinario M.V. E-mail: jonainty@richmondvet.com.ar

Asesora de Ensayos Clínicos

Maria Gabriela Sigal Escalada E-mail: gabriela.sigal@richmondvet.com.ar

Investigadores Clínicos

Raul Lamuraglia M.V. | E-mail: laverdervl@hotmail.com Pablo E Otero M.V. | E-mail: potero@fvet.uba.ar Santiago Fuensalida M.V. | E-mail: Sfuensalida@fvet.Uba.ar Luis Jimenez Baigorria M.V. | E-mail: luisjim.ba@gmail.com Oscar Robledo M.V. | E-mail: orobledo_vet@yahoo.com.ar Luciano Sampietro M.V. | E-mail: luchosampietro@yahoo.com.ar Miguel Mathius M.V. | E-mail: miguelmathius@hotmail.com Martin Falzone M.V. | E-mail: mfalzone@temaiken.org.ar

Fecha de Inicio

2019, Julio

Fecha de Finalización

2021, Julio

Introducción

La medicación pre anestésica (MPA) se compone de un conjunto de drogas que forman parte de un protocolo anestésico específico para cada caso en particular cuyos objetivos son: tranquilizar y sedar al paciente y de esta manera evitar que se lesione a sí mismo o al operador antes y durante la inducción; aportar analgesia; sedar al paciente en aquellos casos en los cuales se utilizan técnicas de anestesia locales/regionales; reducir la dosis total de anestésicos generales; promover un despertar suave, seguro y tranquilo.

La medetomidina HCL es un agonista $\alpha 2$ adrenérgico, que forma parte del grupo de fármacos empleados en la premedicación anestésica debido a sus comprobados efectos sedante, relajante muscular y analgésico, tanto en especies domésticas como no tradicionales. La medetomidina es un compuesto sintético racémico de dos estereoisómeros con propiedades de agonista del adrenorreceptor $\alpha 2$ altamente selectivo en neuronas presinápticas. La estimulación de estos receptores conduce a una disminución en la liberación de norepinefrina desde las neuronas pre sinápticas, lo que promueve la inhibición de la activación pos sináptica, atenuando la excitación del SNC por efecto simpaticolítico.

El ratio de selectividad α -2/ α -1 para la medetomidina es de 1620:1, unas seis veces superior al de la detomidina (260:1) y 10 veces mayor a la Xilacina (160:1). Por esta razón, la medetomidina se clasifica como el agonista α 2 más selectivo.

La sedación producida por la medetomidina es dosis dependiente, alcanzando un grado máximo que no se supera al incrementar la dosis. Sin embargo, el incremento de la dosis prolonga el tiempo de sedación. Su efecto como relajante muscular de acción central, anticonvulsivante y analgésico potente se evidencian luego de administrada y corresponden a su alta selectividad con el adrenorreceptor $\alpha 2$. Adicionalmente, este principio activo reduce el hipertono muscular asociado a la administración de ketamina.

De propiedades y mecanismos similares a la xilacina, la medetomidina expresa un mayor grado de especificidad por el receptor $\alpha 2$ presináptico. Su absorción y distribución es más rápida que la de sus congéneres; se ha empleado en ratas, gatos, perros, caballos y

diferentes especies de animales silvestres. Se recomienda su uso en animales de más de 12 semanas de edad. Se absorbe por piel, membranas mucosas, ocular y rociándola en cavidad oral, pero no al ser ingerida con alimento, ya que se inactiva en el estómago. Produce marcada depresión cardiovascular y respiratoria, se contraindica en enfermedad cardíaca, respiratoria, shock y condiciones de estrés y debilidad.

Luego de administrada por vía parenteral, la droga es rápidamente distribuida en los tejidos y el cerebro, su metabolización es generalizada, excretándose principalmente por orina. La duración de su efecto sedante es de 1 a 3 horas y la analgesia perdura de 45 a 90 minutos.

Antecedentes

La síntesis de la molécula de medetomidina HCL data del año 1988 aproximadamente. El primer zooterápico inyectable registrado y aprobado por la FDA fue en el año 2003. Desde los años 80 existen varios reportes de uso, eficacia y efectos colaterales descriptos sobre la administración de soluciones inyectables de medetomidina HCL en distintas especies animales, a través de diferentes vías de aplicación y testeando un amplio rango de dosis

En la bibliografía consultada, las pautas de uso de medetomidina HCL tienen una similitud respecto de su indicación y uso como sedante y analgésico. Se describe que el efecto de la medetomidina HCL es dosis dependiente, no aumentando su efecto al incrementar las dosis máximas sugeridas.

Su uso y efecto sedante y analgésico fue descripto con éxito en perros, gatos y otras especies animales. El rango de dosis recomendado es de 10-80 µg/kg en perros y 50-150 µg/kg en gatos. A mayores dosis su nivel de sedación no se ve incrementado pero si la duración de su efecto.

Se describen efectos colaterales siendo el más habitual un período inicial de incremento de la presión arterial y su consecuente bradicardia refleja. La frecuencia respiratoria tiende a disminuir pero dentro de los rangos normales para todas las especies.

La emesis puede ser frecuente durante el período de inducción a la sedación, ocasionales mioclonias leves pueden ser observadas, al igual que hipotermia leve.



1. Objetivos del Estudio

1.1. Principales o específicos

Eficacia

Evaluar la eficacia de DETOR (medetomidina HCL 0,5 mg/mL Solución Estéril) de LABORATORIOS RICHMOND DIVISION VETERINARIA, S.A. como agente sedante en animales de especies domésticas y no tradicionales

Medir el grado de sedación obtenido dentro de los 20 minutos post administración del fármaco por las vías indicadas y a las dosis propuestas. (Ver Anexo I: Tabla de Sedación).

1.2. Secundarios

Seguridad Local y general

Evaluar la seguridad de DETOR, observando la posible aparición de reacciones locales en el sitio de aplicación y/o reacciones generales y/o anafilácticas durante los 30 minutos post administración del fármaco.

2. Organización del Estudio

El presente Estudio Clínico constó de dos fases: (1) Clínica y (2) Análisis de Datos.

2.1. Fase clínica

Corresponde a todas las actividades desarrolladas en los Establecimientos donde se traten a los animales incluidos en el estudio (ver detalles en el punto: "Origen de los animales").

Se confeccionó un elemento armonizado para la recolección de datos, que fue entregado a cada investigador clínico del grupo. (Ver Anexo II: Planilla de recolección de datos / Ensayo de eficacia y seguridad R-EC-DETOR)

2.2. Fase de análisis de datos

El presente Estudio Clínico fue diseñado para obtener datos sobre la eficacia y seguridad clínica del producto en investigación, evaluando para tal fin:

- Eficacia en cuanto a su acción sedante por las vías de administración propuestas y a las dosis indicadas.
- Seguridad (tolerancia a dosis terapéuticas): considerando datos de la Evaluación Clínica Individual post administración del fármaco.

Esta Fase se realizó a continuación del Estudio Clínico.

3. Materiales y Métodos

3.1 Materiales utilizados

3.1.1. Fármaco

En todos los casos fueron entregadas unidades de DETOR a los investigadores clínicos correspondientes a los tres primeros lotes galénicos elaborados y dosificados; con la denominación y codificado Lote 001, Lote 002 y Lote 003.

N°SERIE/LOTE	FECHA FABRICACIÓN	TAMAÑO LOTE	ENVASE PRIMARIO
001	06/2019	1056 unidades	Viales de vidrio ámbar 10 mL
002	06/2019	1013 unidades	Viales de vidrio ámbar 10 mL
003	06/2019	1042 unidades	Viales de vidrio ámbar 10 mL

Fraccionamiento estéril según SOP-AC-038 Fraccionamiento de generales estériles.

Método de elaboración realizado bajo Fórmula y procedimiento patrón (FPP) DETOR.

Control de calidad

Materia prima analizada según método analítico de Materia Prima MA-CC-180 medetomidina HCI en cumplimiento de especificación de materia prima EMP-CC-180 medetomidina HCI. Producto terminado analizado según método analítico de Producto terminado TA-CC-080

ETOR en cumplimiento de especificación de Producto Terminado EPT-CC-080 DETOR.

Test de similaridad de lotes galénicos aplicado. Aprobado.

Test de estabilidad acelerado en cámara. Según guía para la elaboración de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos veterinarios anexo VI res. 1642/2019 SENASA.

Descripción de DETOR:

DETOR. Marca registrada de Laboratorios Richmond División Veterinaria S.A.

Condición regulatoria: Zooterápico aprobado por SENASA Certificado de comercialización N° 21-052.

Elabora, comercializa y distribuye: Laboratorios Richmond División Veterinaria S.A., establecimiento elaborador N° 8589. Fragata Heroína 4988, Grand Bourg, B1615ICH, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr Juan D. Onainty MV. MP 6167

Clasificación: Tranquilizante y psicotrópico agonista α2 adrenérgico. Categoría de venta: Venta bajo receta archivada.

Forma farmacéutica: Solución apirógena estéril conteniendo 0.5 mg/mL de medetomidina clorhidrato.

Fórmula porcentual: Medetomidina clorhidrato 0.05 g (*); Agentes de formulación csp 100 mL. (*) Equivalen a 0.0423 g de medetomidina base. Envase primario: Viales ámbar. Vidrio borosilicato tipo I. Boca Ø 20 mm.

Elastómero de bromobutilo. Precinto flip off con código de color. *Dosis:* Viales por 10 mL.

Presentación comercial DETOR: Estuche de cartón conteniendo un vial multidosis por 10 mL de solución apirógena estéril. Prospecto inserto.

3.1.2. Materiales Utilizados

a) Provisión de Viales de DETOR a los Investigadores clínicos.

b) Planilla de registro de datos confeccionada. R-EC-DETOR. (registro-Ensayo Clínico-DETOR). Ver modelo en Anexo II.

c) Materiales descartables:

c.1) Vías invasivas: para su administración por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV) se utilizan jeringas y agujas hipodérmicas estériles adecuadas a cada especie y caso en particular según las buenas prácticas clínicas

Se consideró especial cuidado en el manejo de la asepsia y antisepsia en el manejo y carga del fármaco tanto como en el campo de inyección.

c.2) *Vía no invasiva:* para su administración por vía intranasal (IN) se empleo un atomizador nasal Marca MAD Nasal tm (Intranasal Mucosal Atomization Device) US Patent #6.112.743 Teleflex Medical.

Aclaración: El atomizador es de uso humano. La vía IN solo fue utilizada en perros. (Ver conclusiones)

El atomizador fue en todos los casos acoplado a una jeringa hipodérmica cargada con la dosis a suministrar en cada caso. (Ver Anexo III: Esquema atomizador).

3.2. Animales

Se utilizaron 19 caballos, 35 perros y 3 gatos domésticos, de diferentes razas, sexo y edades y 16 animales correspondientes a especies no tradicionales.

3.2.1. Criterios de admisión al estudio

Se tuvo en cuenta que los perros y gatos sean mayores a 12 semanas de edad. Los tenedores responsables de las mascotas dieron su consentimiento para la realización de los distintos procedimientos utilizando DETOR (medetomidina HCL 0,5 mg/mL).

3.2.2. Criterios de inclusión

Animales sometidos a procedimientos menores o cirugías dentro de protocolos anestésicos más complejos.

Condición corporal: condición corporal óptima (animales ni obesos ni emaciados).

Pacientes ASA I y II.

3.2.3. Criterios de No Inclusión

Pacientes ASA III o superior. Animales: emaciados, con enfermedad renal, con hepatopatía grave, o cualquier otra condición que a criterio del investigador pudiera afectar el desarrollo del ensayo o ponga en riesgo al animal.

3.2.4. Criterios de Exclusión del Estudio

No aplica. Una vez iniciado no hay modificaciones ya que es de evaluación inmediata.



3.2.5. Identificación de los animales

Todos los animales experimentales fueron identificados por especie, raza, sexo, edad, peso y asociado al nombre en caso de existir.

3.2.6. Origen de los animales

Animales con propietario, que acudieron a clínicas cuyos servicios de anestesiología estaban a cargo de un docente del Servicio de Anestesiología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires o un anestesiólogo calificado miembro de la AAAVRA (Asociación de Analgesia y Anestesiología Veterinaria de la República Argentina) y fueron evaluados por personal del Servicio de Anestesiología. Otros animales asistieron a clínicas privadas.

Caballos de práctica privada.

Especies no tradicionales de Bioparques o Zoológicos en diversos puntos del país.

3.2.7. Manejo

Los animales fueron recibidos, alojados y manipulados de acuerdo con los protocolos estándar de la FCV- UBA, de las clínicas privadas o de los Bioparques.

3.2.8. Alimentación

Los animales contaron en general con un ayuno sólido mínimo de 12 horas y se les retiró el agua 1 hora antes de la administración del sedante (TO), de acuerdo al protocolo anestésico a aplicar.

3.3. Bienestar animal

Tanto el Monitor, como los Investigadores Clínicos, fueron los responsables por el Bienestar Animal durante todo el estudio.

Todos los procedimientos que implicaron la interacción con los animales se realizaron maximizando el confort y minimizando el estrés de los mismos

Para realizar las Observaciones y Mediciones, se manipuló a los animales con la mayor tranquilidad posible, evitando reacciones bruscas innecesarias

Todos los involucrados en el Estudio velaron siempre por el Bienestar de los animales.

4. Ejecución

4.1. Producto en investigación

Nombre comercial: DETOR Nº De Lote o Serie: 001/002/003 Fecha de elaboración: 06/2019 Fecha de vencimiento: 06/2021

Composición: Cada 100 mL de solución estéril contiene medetomidina clorhidrato 0.05 g (*); Excipientes y agentes de formulación csp 100 mL.

(*) Equivalentes a 0.0423 g de medetomidina base.

4.2. Placebo

No se utilizó placebo.

4.3. Dosis y administración

4.3.1. Rango de dosis propuestas por vía y por especie

Gatos:

- 10 μ g/kg IV lenta, que corresponde a 0,25 mL cada 10 kg (conversión medetomidina base).
- $\!$ 40-80 $\mu g/kg$ IM que corresponde a 1 a 1,9 mL cada 10 kg (conversión en medetomidina base).

Perros:

- $-5-10 \mu g/kg$ de peso IV lenta, que corresponde a 0,125 a 0,25 mL cada 10 kg (conversión en medetomidina base).
- $20-40~\mu g/kg$ IM-IN que corresponde a 0,5 a 1,0 mL cada 10 kg (conversión en medetomidina base).

Caballos:

- 5-20 μg/kg IV, que corresponde a 1,2 a 4,7 mL cada 100 kg (conversión en medetomidina base.)

Otras especies:

- 5-40 µg/kg IM, que corresponde a 0,125 a 1,0 mL cada 10 kg (conversión en medetomidina base).

4.3.2. Vía de Administración

Intramuscular (IM), intranasal (IN) intravenosa (IV).

4.3.3. Cantidad de Aplicaciones

1 única aplicación.

4.3.4. Intervalo entre Aplicaciones

N/A

4.3.5. Sitio de aplicación

Para la vía intramuscular, se eligieron la musculatura epiaxial o el músculo semitendinoso.

Para la vía endovenosa, las venas cefálicas antebraquial, safena externa o yugular.

Para la vía intranasal, se utilizó un dispositivo aplicador diseñado a tal fin. (Ver materiales y Anexo III).

4.4. Diseño experimental

4.4.1. Cronograma de actividades

Las actividades se desarrollaron según el siguiente Cronograma:

Tabla 2: Cronograma de Actividades del Protocolo de Estudio Clínico de eficacia y seguridad de DETOR (Ver Anexo II).

		ACTIV	/IDAD	
TIEMPO DEL ESTUDIO Y FECHA	PESO CORPORAL	PROCEDIMIENTO	SEDACIÓN	EVALUACIÓN DE SEGURIDAD LOCAL Y GENERAL
DIA -7 a -1 PRESELECCION SELECCIÓN (FECHA)	Х			
T (0 min)		X	Х	
T (20 min)			Х	
T (30 min)				X

4.5. Observaciones y mediciones

4.5.1. Peso Corporal

Se tomaron los pesos individuales de los animales a fin de establecer la dosis del producto a administrar.

4.5.2. Evaluación Clínica Individual

Parámetros clínicos evaluados:

Clasificación ASA

Frecuencia cardíaca

Frecuencia respiratoria

Grado de sedación

Tiempo de llenado capilar

Temperatura corporal

4.5.3. Evaluación de Seguridad Local

Parámetros evaluados:

En el sitio de administración (vía IM) se evaluó la presencia (SI/NO) de: Dolor a la palpación en el sitio de inyección.

Inflamación, rubor e irritación en el sitio de inyección.

4.5.4. Evaluación de Seguridad General

Parámetros evaluados:

Shock anafiláctico (SI/NO).

Muerte súbita (SI/NO).

Taquicardia o bradicardia severa (SI/NO).

Taquipnea o bradipnea severa (SI/NO).

Apnea (SI/NO).

Emesis (SI/NO).

La presencia de signos en el sitio de aplicación queda registrado en el cuadro de observaciones de la tabla de recolección de datos. (Anexo II)



5. Resultados

Luego de finalizada esta primera fase del estudio, los resultados evaluados indican que:

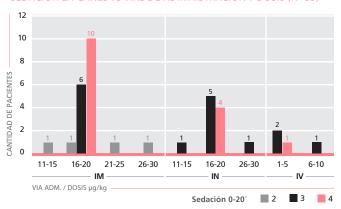
Perros

En **perros** (n=35), a dosis de 16 a 20 μ g/kg vía IM y IV (n=24), el 59% y 35% de los individuos, desarrolló un nivel de sedación 4 y 3, respectivamente

Para el caso de la vía IN, (n=11), los resultados muestran, de la misma manera, una alta efectividad para las dosis ensayadas (16 y 20 µg/kg). Sobre un total de 11 perros, el 36% y 64% de los individuos desarrolló un nivel de sedación 4 y 3, respectivamente

Los niveles de sedación obtenidos para las diversas vías de administración fueron compatibles con los objetivos planteados por la medicación preanestésica, definiendo un buen nivel de eficacia clínica.

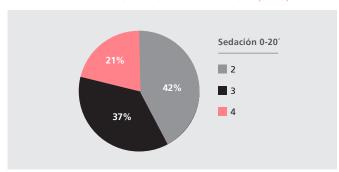
SEDACIÓN EN CANES VS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS (N=35)



Caballos

En **caballos** (n=19), a dosis de 5-20 μ g/kg IV, el 21%, 37% y 42% de los individuos desarrolló un nivel de sedación 4, 3 y 2, respectivamente.

SEDACIÓN EN CABALLOS VÍA ENDOVENOSA (N=19)



Gatos

En **gatos**, se comprobó un comportamiento similar al observado en el resto de las especies. Sin embargo, el escaso tamaño de la muestra estudiada no permite evaluar resultados ni arrojar conclusiones. Esta especie en particular será motivo de estudio en una segunda fase de ensayo de eficacia en instancias de fármacovigilancia.

Especies no tradicionales

En las **especies no tradicionales**, si bien la heterogeneidad de especies, sexo y dosis no permiten agrupar los resultados obtenidos, se podría concluir que el fármaco fue eficaz y seguro en el rango de dosis sugerida y en las diferentes vías de administración (intramuscular e intraperitoneal). Este grupo también será analizado con más detalle en una segunda fase de ensayo.

GRÁFICO 1: ESPECIES NO TRADICIONALES | GRANDES ANIMALES

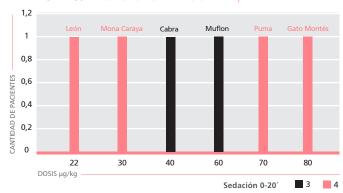


GRÁFICO 2: ESPECIES NO TRADICIONALES | ROEDORES

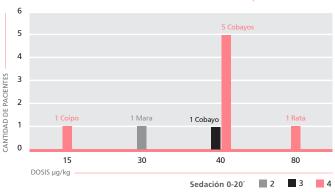
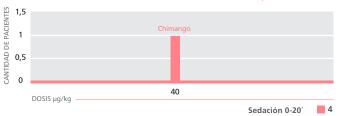


GRÁFICO 3: ESPECIES NO TRADICIONALES | AVES



No se evidenciaron diferencias significativas por sexo en el nivel de sedación logrado para ninguna de las especies evaluadas.

En el rango de dosis evaluado, todas las vías de administración resultaron efectivas para lograr un nivel de sedación adecuado.

Evaluación de la seguridad a nivel del sitio de inyección (local) y sistémica (general). No se han observado efectos adversos asociados a la administración del fármaco, dando como resultado un aceptable nivel de seguridad.

6. Conclusiones

DETOR® (medetomidina CLH 0.5 mg/mL) solución estéril ha cumplido con las expectativas en cuanto a su eficacia y seguridad en todos los aspectos relevados. No obstante, las siguientes etapas de este estudio, permitirán alcanzar una mejor evaluación estadística de los resultados por especie, y continuar con la farmacovigilancia del producto.

El presente estudio deja demostrado que DETOR® es un sedante eficaz y seguro para ser utilizado en las especies descriptas, a las dosis recomendadas y por las vías aprobadas.

Tanto el perfil de seguridad, como la farmacocinética y la farmacodinamia observada en el presente estudio, coinciden con los datos reportados en la bibliografía de referencia, así mismo sucedió con los efectos secundarios o colaterales registrados.

La vía intranasal se presenta como una herramienta eficaz, práctica y segura para el manejo de pacientes en la clínica diaria, intervenciones menores y estudios complementarios.



Anexo I

Tabla de Sedación

Dosis Indicativas / Vías de administración

Perros 0,1 mL / 10 kg IV - 0,2 a 0,4 mL / 10 Kg IM IN **Gatos** 0,05 mL / 5 kg IV - 0,2 a 0,4 mL / 5 Kg IM IN SC

Caballos 0,5 a 2,0 mL / 100 Kg IV

Escala de Sedación

Grado 0 Excitación

Grado 1 Normal / Despierto / Completamente alerta

Grado 2 Sedación leve / Decúbito esternal / Adormecido pero

fácilmente despertable / Puede deambular

Grado 3 Sedación moderada / Decúbito lateral / Adormecido pero

difícilmente despertable / No puede deambular

Grado 4 Sedación manifiesta / Dormido y no despertable por estímu-

los verbales o táctiles.

Anexo II

Planilla de Registro de Datos Ensayo de eficacia y seguridad R-EC-DETOR

Área Emisora I & D Richmond Vet Pharma **API** Medetomidina Clorhidrato

Concentración 0,5 mg/mL - 500 μg/mL Solución Esteril

Marca registrada DETOR Lote 001 / 002 / 003

Vias de aplicación IN (Intranasal), IM (intramuscular), IV (intravenosa)

SC (subcutánea)

 Perros
 IV / IM / IN

 Gatos
 IV / SC / IM / IN

Caballos IV

No convencionales Según criterio y aclaración Profesional

Objetivos

El fármaco debe ser administrado solo. La evaluación mínima es hasta los 30'. Luego se podrá continuar con el protocolo deseado. La medetomidina es un $\alpha 2$ adrenérgico 1600 veces más potente que la Xilacina.

Objetivo 1

Seguridad local. Se debe aclarar como observación o no de reacciones locales en el punto de aplicación hasta los 30 ' de la administracion de DETOR por cualquiera de las vias sugeridas.

Objetivo 2

Seguridad general.

Objetivo 3

Observación o no de reacciones anafilactoideas o cambios reaccionarios dentro de los 30' de administrar DETOR por cualquiera de las vías sugeridas.

Eficacia. Evaluación del grado de Sedación. Se debe indicar el grado de sedación según la tabla presente. Mínimamente dentro de los 20' de administrado.

Tabla de Sedación

_ .

El ajuste de dosis según efecto, vía y especie, pueden ser variadas según el criterio del profesional anestesiólogo actuante del grupo.

Dosis Indicativas / Vías

Perros 5-10 μg/kg IV (0,125 a 0,25 mL cada 10 kg)

20-40 μg/kg IM-IN (0,5 a 1,0 mL cada 10 kg)

Gatos 10 μg/kg IV (0,25 mL cada 10 kg)

40-80 μg/kg IM (1 a 1,9 mL cada 10 kg)

Caballos Sujeción-sedación, medicación pre anestésica 5-20

μg/kg IV (1,2 a 4,7 mL cada 100 kg) / Infusión continua

1-5 μg/kg/h IV (0,25 a 1,2 mL/kg/h cada 100 kg)

Otras Especies 5-40 µg/kg

Nombre y Apellido Anestesiólogo responsable:

Fecha

Nombre Animal (NI)

Especie

Edad (*) Raza

Sava

Peso

Procedimiento

Vía administración

Dosis

ASA

Parámetros	Basal	20′	30′	Notas
FC				
FR				
TEMP CENT.				
TLLC				
SCORE SEDACION				
Seguridad Local (1)				
Seguridad general Efectos colaterales (2)				
Observaciones				

Escala de Sedación

Grado 0 Excitación

Grado 1 Normal / Despierto / Completamente alerta Grado 2 Sedación leve / Decúbito esternal / Adorm

do 2 Sedación leve / Decúbito esternal / Adormecido pero fácilmente despertable / Puede deambular

Grado 3 Sedación moderada / Decúbito lateral / Adormecido pero

difícilmente despertable / No puede deambular **Grado 4** Sedación manifiesta / Dormido y no despertable por estímulos

verbales o táctiles.

(NI) No imprescindible.

(*) De no conocerse se indicará Adulto, Geronte o Joven.

- S/R: sin reacciones observadas. Caso contrario aclarar el tipo de reacción observada en el item "Observaciones".
- (2) S/N: sin novedad. No se detectan reacciones anafilácticas o similares. Cualquier dato o registro de interés podrá ser aclarado en el item "Observaciones".
- (FR) Frecuencia respiratoria, (TEMP CENT.) Temperatura Corporal Central, (TLLC) Tiempo de Llenado Capilar, (FC) Frecuencia Cardíaca .

Conclusiones

Firma:



Anexo III

Esquema atomizador nasal



Para una correcta administración por vía IN se recomienda el uso de un atomizador nasal adecuado.



Cargar la dosis a suministrar cuidando la asepsia y antisepsia en la maniobra de extracción. Utilizar una jeringa de 1 mL para un mejor control del volumen.



Acoplar firmente el atomizador al pico de la jeringa, de modo que no se desacople al presionar el embolo.



Sostener la cabeza del animal y posicionar el extremo del atomizador a la fosa nasal. Presionar el embolo para producir la vaporización de la dosis seleccionada. Según el peso del animal podrán requerirse más de una vaporización. Se sugiere realizarlos alternando la fosa nasal.

S/N: Sin Novedad | S/R: Sin Reacciones Observadas

Anexo IV

Perros

Tabla Pacientes

labla Paciente

Fecha	Nombre	Especie	Edad	Raza	Sexo	Peso (kg)	Via Adm.	Dosis mcg/kg	ASA	Procedimiento	Seda ción 0-20′	Reacción local 0-30′	Seguridad gral. 0-30′	Vet Responsable
19/7/2019	Jagger	Perro	1	Mestizo	Macho	14,6	IM	20	1	Orquiectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
16/8/2019	Lulú	Perro	4	Caniche toy	Hembra	5	IM	20	2	Extracción de tumor en MAI	4	S/R	S/N	Fuensalida
20/9/2019	Roberta	Perro	6	Mestizo	Hembra	25	IN	20	1	Mastectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
27/9/2019	Ringo	Perro	6	Caniche	Macho	11,4	IM	20	1	Destertraje	4	S/R	S/N	Fuensalida
4/10/2019	Chicho	Perro	11	Caniche Toy	Macho	6,3	IN	20	2	Neoplasia perineal + orquiectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
4/10/2019	Byron	Perro	5	Caniche	Macho	4	IM	20	1	Sedación RX	4	S/R	S/N	Fuensalida
4/10/2019	Sol	Perro	14	Caniche	Hembra	18	IM	20	2	Mastectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
11/10/2019	Axel	Perro	6	Maltes	Macho	5,5	IN	20	1	Orquiectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
11/10/2019	Nando	Perro	14	Mestizo	Macho	14	IN	20	1	Pseudohernia perineal	4	S/R	S/N	Fuensalida
1/11/2019	Luna	Perro	9	Cocker	Hembra	10	IN	20	1	Fístula en flanco	4	S/R	S/N	Fuensalida
8/11/2019	Mora	Perro	9	Mestizo	Hembra	9	IN	20	2	Extracción mastocitoma MPD + mastectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
6/3/2020	Gunter	Perro	0,8	Rottweiller	Macho	31,4	IN	20	1	Sedación	3	Estornudó	S/N	Fuensalida
21/3/2020	Mía	Perro	5	Mestizo	Hembra	2,35	IN	20	1	Destartraje	3	S/R	S/N	Fuensalida
18/7/2020	Tina	Perro	2	Mestizo	Hembra	16	IM	25	1	Ovariectomía	2	S/R	Bradicardia	Robledo
18/7/2020	Muna	Perro	4	Mestizo	Hembra	9	IM	20	1	Biopsia de neofarmación cutánea	3	S/R	S/N	Robledo
7/8/2020	Perla	Perro	12	Mestizo	Hembra	11	IM	20	2	Ovariectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
10/8/2020	Brisa	Perro	2	Mestizo	Hembra	16	IM	15	1	Ovariectomía	2	S/R	S/N	Robledo
4/9/2020	Nora	Perro	13	Pitbull	Hembra	34	IN	20	2	Mastocitomas cutáneo	3	S/R	S/N	Fuensalida
4/9/2020	Rocco	Perro	7	Daschound	Macho	7	IM	20	2	Cistotomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
8/9/2020	Tayson	Perro	13	Mestizo	Macho	21	IM	20	2	Amputación de dedo por neo	3	S/R	S/N	Fuensalida
8/9/2020	Blaky	Perro	7	Pitbull	Macho	41	IM	20	2	Amputación de dedo por neo	3	S/R	S/N	Fuensalida
8/9/2020	Bulma	Perro	3	Pitbull	Hembra	22	IM	20	2	Ovh endometritis	4	S/R	S/N	Fuensalida
15/9/2020	Lila	Perro	10	Ovejero Alemán	Hembra	41	IV	10	2	Ovariectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
18/9/2020	Africa	Perro	0,7	Rodhesian Ridgeback	Hembra	25	IM	20	1	Ovariectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
29/9/2020	Sheilo	Perro	1,5	Mestizo	Macho	20	IN	30	1	Orquiectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
30/9/2020	Nachito	Perro	12	Caniche	Macho	4	IV	5	2	Orquiectomía	4	S/R	Emesis	Fuensalida
30/9/2020	Lili	Perro	7	Pitbull	Hembra	35	IM	20	2	Biopsia de piel en región xifoidea	3	S/R	S/N	Fuensalida
30/9/2020	Nachito	Perro	12	Caniche	Macho	4	IV	5	2	Orquiectomía	3	S/R	Emesis	Fuensalida
9/10/2020	Tofie	Perro	5	Boyero de Berna	Hembra	38	IM	20	1	Ovariectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
14/10/2020	Moro	Perro	13	Schnauzer gigante	Macho	44	IM	20	2	Orquiectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
7/11/2020	Chino	Perro	5	Labrador	Macho	33	IM	20	2	Orquiectomía	2	S/R	S/N	Robledo
7/11/2020	Milagros	Perro	3	Mestizo	Hembra	16	IM	30	1	Ovariectomía	2	S/R	S/N	Robledo
14/10/2020	Pan-z	Perro	1	Bulldog inglés	Hembra	24	IM	20	1	Ovariectomía	4	S/R	S/N	Fuensalida
6/5/2020	Cirilo	Perro	8	Schnauzer mini	Macho	9	IN	15	2	Orquiectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida
6/5/2021	Dona	Perro	1	Mestizo	Hembra	14	IV	4	2	Ovariectomía	3	S/R	S/N	Fuensalida

Director/ Investigadores
Monitor

Juan D Onainty MV

Investigadores
Clínicos
Oscar Robledo MV

Santiago Fuensalida MV



Caballos

S/N: Sin Novedad | S/R: Sin Reacciones Observadas

Fecha	Nombre	Especie	Edad	Raza	Sexo	Peso (kg)	Via Adm.	Dosis mcg/kg	ASA	Procedimiento	Seda ción 0-20′		Seguridad gral. 0-30´	Vet Responsable
3/7/2020	Esmeralda	Caballo	3	Mestizo tipo polo	Hembra	301	EV	10	1	Sedación para curación de herida	4	S/R	S/N	Lamuraglia
18/6/2020	Josefa	Caballo	1	Tipo salto	Hembra	400	EV	10	1	Sedación	4	S/R	S/N	Lamuraglia
13/3/2020	Manager	Caballo	15	Tipo salto	Macho	550	EV	10	1	Sedación para curación post cirugía	4	S/R	S/N	Lamuraglia
25/10/2019	Don Mitral	Caballo	15	Mestizo	Macho	350	EV	10	1	Premedicación TIVA	3	S/R	S/N	Lamuraglia
25/10/2019	Tormenta	Caballo	19	Mestizo	Hembra	300	EV	10	1	Premedicación TIVA	3	S/R	S/N	Lamuraglia
25/10/2019	Gato	Caballo	20	Mestizo	Macho	410	EV	10	1	Premedicación TIVA	3	S/R	S/N	Lamuraglia
25/10/2019	Mambo	Caballo	16	Mestizo	Macho	450	EV	10	1	Premedicación TIVA	3	S/R	S/N	Lamuraglia
25/10/2019	Bruma	Caballo	12	Mestizo	Hembra	430	EV	10	1	Premedicación TIVA	3	S/R	S/N	Lamuraglia
26/10/2019	Samsa	Caballo	20	Mestizo tipo polo	Hembra	510	EV	10	1	Premedicación anestesia inhalatoria	3	S/R	S/N	Lamuraglia
26/10/2019	Vikingo	Caballo	18	Mestizo	Macho	480	EV	10	1	Premedicación anestesia inhalatoria	3	S/R	S/N	Lamuraglia
26/10/2019	Curioso	Caballo	16	Mestizo	Macho	520	EV	10	1	Premedicación anestesia inhalatoria	4	S/R	S/N	Lamuraglia
5/8/2020	Jubi	Caballo	8	Árabe	Macho	400	EV	15	1	Odontoplastía	2	S/R	S/N	Mathius
15/8/2020	Merengue	Caballo	16	Polo argentino	Hembra	400	EV	10	1	Odontoplastía	2	S/R	S/N	Mathius
18/8/2020	Don Corleon	eCaballo	8	Árabe	Macho	450-500	EV	10	1	Odontoplastía	2	S/R	S/N	Mathius
1/5/2021	Lechuza	Caballo	7	Mestizo	Hembra	509	EV	10	1	Curso anestesio	2	S/R	S/N	Lamuraglia
1/5/2021	Petiso	Caballo	12	Mestizo	Macho	384	EV	10	1	Curso anestesio	2	S/R	S/N	Lamuraglia
2/5/2021	Atenas	Caballo	12	Mestizo	Hembra	453	EV	10	1	Curso anestesio	2	S/R	S/N	Lamuraglia
2/5/2021	Pinta	Caballo	18	Mestizo	Hembra	578	EV	10	1	Curso anestesio	2	S/R	S/N	Lamuraglia
19/7/2021	Lapa	Caballo	8	Polo argentino	Hembra	450	EV	10	1	Laparoscopía	2	S/R	S/N	Lamuraglia

Director/		Investigadores Clínicos -	; 				
Monitor —	Juan D Onainty MV	Cililicos	Raul Lamuraglia MV	Miguel Mathius MV			

Gatos

S/N: Sin Novedad | S/R: Sin Reacciones Observadas

Fecha	Nombre	Especie	Edad	Raza	Sexo	Peso (kg)	Via Adm.	Dosis mcg/kg	ASA	Procedimiento	Seda ción 0-20′	Reacción local 0-30′	Seguridad gral. 0-30′	Vet Responsable
2/10/2020	Oliver	Gato	8	Siamés	Macho	3,7	EV	5	3	Uretrostomía y orquiectomía	3	S/R	Emesis 3 min. Luego de la administración.	Fuensalida
3/12/2019	Kitty	Gato	1	Mestizo	Hembra	4	IM	12	2	Ovariectomía	3	S/R	S/N	Baigorria
11/12/2019	Michi	Gato	2	Mestizo	Macho	3,6	IM	10	3	Orquiectomía	3	S/R	Convulsionó	Baigorria

Director/ Monitor		Investigadores Clínicos		
WOINTO	Juan D Onainty MV	Cililicos	Santiago Fuensalida MV	Luis Jimenez Baigorria MV

No tradicionales

S/N: Sin Novedad | S/R: Sin Reacciones Observadas

Fecha	Nombre	Especie	Edad	Sexo	Peso (kg)	Via Adm.	Dosis mcg/kg	ASA	Procedimiento	Seda ción 0-20′	Reacción local 0-30′	Seguridad gral. 0-30´	Vet Responsable
23/11/2019		Rata	Adulto	Macho	0,4	IP	80	2	Curación de herida	4	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
31/12/2019	Monona	Mona Carayá	6	Hembra	4,3	IM	30	2	Histerotomía	4	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
27/2/2020		Chimango	Adulto	Macho	8	IM	40	3	Amputación miembro inferior der	4	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
2/4/2020		Gato Montés	Adulto	Macho	3,65	Dardo IM	80	2	Curación de herida	4	S/R	Arritmias	Jimenez Baigorria
10/6/2020		Muflón córceg	aGeronte	Hembra	30	IM	60	3	Evisceración globo ocular dere.	3	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
8/7/2020		Mara	Adulto	Macho	7,2	IM	40	3	Drenaje y avenamiento quirúrgico por absecos	4	S/R	Notoria bradicardia	Jimenez Baigorria
27/11/2020		Cobayo	Adulto	Macho	0,95	IP	40	2	Orquiectomía	4	S/R	Bloqueo A-V 2° al final	Jimenez Baigorria
7/12/2020		León	Adulto	Macho	200	IM	22	2	Sedación y toillette quirúrgica	4	S/R	S/N	Sampietro
10/12/2020		Coipo	Adulto	Macho	6	IM	15	2	Curación de herida	4	S/R	S/N	Sampietro
17/12/2020		Cobayo	Adulto	Macho	1,05	IP	40	2	Orquiectomía	4	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
17/12/2020		Cobayo	Adulto	Macho	0,76	IP	40	2	Orquiectomía	3	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
17/12/2020		Cobayo	Adulto	Macho	1	IP	40	2	Orquiectomía	4	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
17/12/2020		Cobayo	Adulto	Macho	0,97	IP	40	2	Orquiectomía	4	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
29/12/2020		Cabra	Adulto	Macho	40	IM	40	2	Orquiectomía por tumor	3	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
7/5/2021		Mara	Adulto	Hembra	3,5	IM	30	2	Sedación y toillette quirúrgica	2	S/R	S/N	Jimenez Baigorria
09/07/2021	Nina	Puma	Adulto	Hembra	32	Dardo IM	70	2	Obstruccion intestinal	4	S/R	S/N	Martin Falzone

Director/ Monitor	Investigador ————————————————————————————————————			
	Juan D Onainty MV	Luis Jimenez Baigorria MV	Luciano Sampietro MV	Martin Falzone MV



Agradecimientos

Agradecemos la cooperación y predisposición de todo el equipo de profesionales intervinientes en el presente estudio, a los investigadores clínicos participantes por su participación activa en el desarrollo de DETOR, a las instituciones privadas y públicas que compartieron el registro de sus casos y especialmente al equipo de revisión técnica y científica

Bibliografía

- **1.** CVMP/VICH *Guideline on Good Clinical Practice* (CVMP/VICH/595/98/Final)
- 2. Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, Aspegrén JC. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. Vet Anaesth Analg. 2006 Jul;33(4):214-23. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00259.x. PMID: 16764585.
- **3.** Menzies MP, Ringer SK, Conrot A, Theurillat R, Kluge K, Kutter AP, Jackson M, Thormann W, Bettschart-Wolfensberger R. *Cardiopulmonary effects and anaesthesia recovery quality in horses anaesthetized with isoflurane and low-dose S-ketamine or medetomidine infusions.* Vet Anaesth Analg. 2016 Nov;43(6):623-634. doi: 10.1111/vaa.12359. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26915545.
- **4.** Lamont LA, Burton SA, Caines D, Troncy ED. Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. Can J Vet Res. 2012 Oct;76(4):308-16. PMID: 23543957; PMCID: PMC3460610.
- **5.** Wamaitha MN, Mogoa EM, Mande JD. *Evaluation of anesthesia produced by ketofol in acepromazine- or medetomidine-sedated dogs.* J Adv Vet Anim Res. 2019 Apr 14;6(2):215-221. doi: 10.5455/javar.2019.f335. PMID: 31453194; PMCID: PMC6702874.
- **6.** Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, Aspegrén JC. *Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole*. Vet Anaesth Analg. 2006 Jul;33(4):214-23. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00259.x. PMID: 16764585.

- **7.** Kim YW, Suh SI, Choi R, Hyun C. *Evaluation of quality of anesthesia* and analgesia and of vital signs after intramuscular administration of a combination of butorphanol, medetomidine and alfaxalone in cats. J Vet Med Sci. 2016 Mar;78(3):431-3. doi: 10.1292/jvms.15-0288. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26549435; PMCID: PMC4829511.
- **8.** Micieli F, Santangelo B, Reynaud F, Mirra A, Napoleone G, Della Valle G, Portier KG, Vesce G. *Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs*. Vet Anaesth Analg. 2017 Jul;44(4):703-709. doi: 10.1016/j.vaa.2016.08.009. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28716686.
- **9.** Murrell JC, Hellebrekers LJ. *Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog.* Vet Anaesth Analg. 2005 May;32(3):117-27. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x. PMID: 15877658.
- **10.** Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. Can Vet J. 2003 Nov;44(11):885-97. PMID: 14664351; PMCID: PMC385445.
- **11.** Väisänen M, Raekallio M, Kuusela E, Huttunen P, Leppäluoto J, Kirves P, Vainio O. *Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication*. Am J Vet Res. 2002 Jul;63(7):969-75. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.969. Erratum in: Am J Vet Res. 2002 Oct;63(10):1358. PMID: 12118677.
- 12. Equine anesthesia. William W. Muir.
- **13.** Otero PE, Portela DA, Tarragona L, Fuensalida S, Monteiro Tenorio AP, Ceballos M, Alburquerque Gress MA, Da Anna E. *Protocolos anestésicos en pequeños animales*. Reporte de casos, 2da edición. Autor: Otero PE, (ed). Editorial Intermédica, Argentina, 2019. ISBN: 978-950-555-471-3.
- **14.** SENASA Res. 482/02 BPMPV Guías de buenas prácticas de Manufactura de productos veterinarios.
- **15.** Vainio O, Palmu L, Virtanen R, Wecksell J. *Medetomidine, a new sedative and analgesic Drug for dogs and cats, a summary.* Outi Vainio. DVM, PhD, Liisa Palmu, DVM, Raimo Virtanen, PhD, Juhani Wecksell, MA.
- **16.** Harry H. Jalanka and Bengt O. Roeken. *The Use of Medetomidine, Medetomidine-Ketamine Combinations, and Atipamezole in Nondomestic Mammals: A Review. Journal of Zoo and Wildlife* MedicineVol. 21, No. 3 (Sep., 1990), pp. 259-282.

Esta información es propiedad de Laboratorios RICHMOND División Veterinaria S. A., por lo tanto debe ser considerada confidencial, quedando prohibida su reproducción total o parcial sin la correspondiente autorización de la Dirección de la empresa.





Info completa DETOR

