



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE
XILAZINA EN BOVINOS

Autor: M^a Victoria Alonso de Viguera

Tutor: José Gonzalez Jimenez

Convocatoria: Febrero

Índice

Resumen.....	3
Introducción y antecedentes	4
Objetivos	5
Metodología	5
Resultados y Discusión.....	6
Dosis.....	7
Vías de administración	7
Metabolismo	8
Eliminación.....	9
Factores relativos al animal.....	9
Conclusiones	11
Bibliografía.....	12

Resumen

Estudio bibliográfico sobre la farmacocinética de la molécula xilazina en contacto con ganado bovino. Se explican las características de la xilazina, las principales vías de administración, metabolismo y excreción, y como puede variar su farmacocinética en función de características del animal, como su edad, peso, estado fisiológico o si presenta algún tipo de patología relacionada con los principales órganos de metabolización y excreción de la molécula. Todos estos datos ayudarán a los veterinarios a seleccionar la vía de administración idónea, a saber si a un animal concreto es posible administrarle la xilazina en condiciones de seguridad y cuál es la dosis adecuada en cada caso.

Palabras clave: Xilazina, ganado bovino, bóvidos, farmacocinética

Abstract

Bibliographic study on the pharmacokinetics of the molecule xylazine in contact with cattle. Explains the features of the xylazine, the main routes of administration, metabolism and excretion, and how pharmacokinetics of xylazine changes based on the characteristics of the animal, such as its age, weight, physiological condition or if it has some kind of pathology associated with the main organs of metabolism and excretion of the molecule. All these data could help veterinarians to select the ideal route of administration, to know if xylazine could be given to a particular animal in safe conditions and which is the right dose in each case.

Keywords: Xylazine, cattle, pharmacokinetics

Introducción y antecedentes

La xilazina se sintetizó por primera vez en Alemania en 1962. Se buscaban antihipertensivos para uso en humanos. Durante los ensayos clínicos de la xilazina se vio en ella un fuerte efecto sedante, analgésico y miorelajante central.

A la vista de la gran potencia de los efectos de la molécula se derivó su uso al mercado veterinario, ya que se observó su especial adecuación a este campo y al trabajo con animales de grandes dimensiones.

La xilazina se emplea para sedación y otros procedimientos veterinarios en el trabajo con varias especies. Principalmente se utiliza para el traslado seguro de animales de fuerte temperamento, o para intervenciones, sean o no quirúrgicas, que requieran la sedación total o parcial de los animales.

En el caso del ganado bovino se emplea mucho ya que son animales muy sensibles a su acción.

La xilazina es un sedante α -2-adrenergico que se emplea sólo, para procedimientos que solo requieran una sedación leve y sin causar dolor al animal, o como coadyuvante en anestесias para reducir las dosis de otros anestésicos más potentes, como los opiáceos.

Puede administrarse por diferentes vías: subcutánea, intravenosa, intramuscular, epidural,... dependiendo del uso que se quiera hacer de ella y de la rapidez que se necesite conseguir en sus efectos.

Para determinar cuál es la mejor vía y las dosis que debemos emplear, se realizan estudios farmacocinéticos en los que determinamos la biodisponibilidad, velocidad de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.

Pero, ¿Qué factores y en que intensidad pueden afectar a la farmacocinética de la molécula? ¿Puede la edad, el peso o el estado fisiológico del animal afectar al paso de la xilazina por su organismo?

Objetivos

Conocer la farmacocinética de la xilazina en los bovinos.

Ver en qué medida pueden afectar las características del animal, edad, peso, estado fisiológico, a la farmacocinética.

Comprobar si la vía de administración influye en los parámetros farmacocinéticos.

Metodología

Para realizar este estudio se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de monografías y artículos relacionados con el uso de la xilazina en animales.

La bibliografía referente a la xilazina en bovinos es escasa, por lo que a partir de trabajos centrados en otros animales se ha recogido información diversa que luego he tratado de extrapolar al campo de los bóvidos.

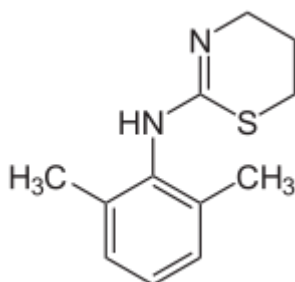
Resultados y Discusión

Los bovinos son grandes animales que pueden vivir estabulados o en libertad.

En ocasiones hay que sedarlos para poder llevar a cabo procedimientos veterinarios o para trasladarlos a otro lugar, sin causar riesgo a los propios animales o a los cuidadores que los van a atender.

Para esto pueden usarse diferentes fármacos. Entre ellos está la xilazina, un sedante al que los bovinos son especialmente sensibles. Por esto es muy empleado con este tipo de animales.

La xilazina es un fármaco α -2-adrenergico cuya fórmula química es: 2 (2,6 dimetilfentanilo) 2H-5,6-dihidro1, 3 tiazina clorhidrato.



Es una base muy lipófila y se va a distribuir amplia y rápidamente por el organismo.

La forma de administración del fármaco variará en función de distintos factores:

- El grado de sedación que queramos alcanzar,
- la velocidad para llegar a ella
- disponibilidad del animal: si esta inmovilizado o es un ejemplar en libertad al que es peligroso acercarse, como es el caso de los toros de lidia.

Si el animal ya está inmovilizado podremos llevar a cabo cualquier tipo de administración según la parte del animal que se quiera sedar o anestesiarse (puede administrarse vía epidural si se va a realizar un procedimiento en la parte trasera del animal sin necesidad de anestesiarse por completo), y con la dosis adecuada tanto para los fines deseados como al animal del que se trate (raza, peso, etc.).

En el caso de reses en libertad a las que hay que sedar para poder acercarse, se realiza una administración con dardos. Esto provoca mayor dificultad para determinar el grado de penetración - puede quedarse en administración subcutánea o llegar a intravenosa - y si se ha administrado la totalidad de la dosis prevista. En este tipo de administración del fármaco la variación en los efectos es relevante.

Dosis

El saber la dosis administrada exacta es primordial, ya que los bovinos son animales muy sensibles a la xilazina. Si se les administra más de la cuenta o se produce por vía intraarterial podría causar la muerte del animal.

A parte de otros factores que veremos más adelante, conviene tener en cuenta si la res está estabulada o no. En bovinos criados extensivamente, poco domesticados y con tendencia a la huida, pueden ser necesarias dosis más elevadas que en animales estabulados para obtener un idéntico grado de sedación.

Vías de administración

Las vías de administración más frecuentes son la intravenosa y la intramuscular. En función de cada tipo de administración las dosis van a variar:

- Vía intramuscular:
 - o 0.05-0.2 mg por kg de peso vivo
- Vía intravenosa:
 - o 0.03-0.1 mg por kg de peso vivo

La diferencia en las dosis para ambas administraciones se debe a la biodisponibilidad del fármaco. Como sabemos, en el caso de la administración intravenosa la biodisponibilidad es del 100% ya que no tiene que atravesar ninguna membrana y la totalidad de la dosis llega a su destino, pero en el caso de la vía intramuscular la dosis debe atravesar más de una membrana, con lo que va a ir disminuyendo.

La disminución puede llegar a ser considerable; el hecho de que las dosis administradas por vía intramuscular dupliquen a las de la vía intravenosa nos da una idea de esta merma. En vacunos es del 65-95%, pero en otros animales vemos como desciende a entre un 52-90% en los perros o un 40-48% en los equinos.

El tiempo que tardan en aparecer los efectos también va a variar: solo hay que esperar unos 2 minutos para ver efectos en el caso de una administración intravenosa, mientras que en el caso de la intramuscular tarden de 5 a 10 minutos.

Una vez que comienzan, los efectos tienen un pico máximo a los 10 minutos, pudiendo alargarse la acción unos 30 minutos en el caso de la sedación y hasta 2 horas la analgesia. La vida media del fármaco en el organismo de los bovinos es de 12h + 7h.

Si, como vemos, ya hay diferencias relevantes en la biodisponibilidad y el tiempo de comienzo de los efectos en administración intravenosa e intramuscular, estas aumentan si la administración es subcutánea. En este caso la biodisponibilidad será menor, al tener el fármaco que atravesar más capas de tejido. En el caso de que el tejido atravesado sea muy graso, por la liofilia que presenta la molécula de xilazina podría quedar retenido, reduciéndose la cantidad de fármaco disponible (disminución de la dosis efectiva) y aumentando más el tiempo de espera hasta que comienzan los efectos.

Con estos datos ya hemos visto como la vía de administración puede afectar al metabolismo de la xilazina, aumentando o disminuyendo la cantidad disponible para realizar la acción.

Metabolismo

Al ser una base muy lipófila, la xilazina se unirá a proteínas plasmáticas, en un valor del 20% aproximadamente, y además es una molécula que se distribuye ampliamente en el organismo. Vamos a encontrarla muy rápido en el

hígado donde comienza a metabolizarse, llegando a producir más de 20 metabolitos diferentes. El realizado por vía hepática representa el 50% del metabolismo total del fármaco. También llega muy rápido al cerebro, donde tiene lugar la acción del fármaco alcanzando unas concentraciones eficaces de entre 0.2-2ng/ml, y al riñón, desde donde se produce su eliminación.

Eliminación

La eliminación por orina es muy rápida, llegando a eliminarse por esta vía el 70% del fármaco. Del 30% restante es muy significativa la eliminación entérica, pudiendo haber algo de eliminación por la leche en las hembras lactantes.

El rápido metabolismo y eliminación de la xilazina hace que llegue un límite a partir del cual un aumento en la dosis no conlleva mayor efecto.

Factores relativos al animal

En la farmacocinética de una molécula no solo intervienen sus características propias, sino también las particularidades del receptor, como pueden ser entre otros la edad, el peso o el estado fisiológico.

La edad del animal es un factor que puede influir decisivamente en la farmacocinética, es más, el uso de la xilazina está contraindicado en los ejemplares más maduros, en los que las rutas metabólicas y de excreción comienzan a degradarse.

Esto se debe a que, como hemos visto, el fármaco tiene un gran metabolismo y la eliminación se produce principalmente por vía renal. En el caso de los bovinos de más edad, con un metabolismo ralentizado, podría aumentar la concentración plasmática de la xilazina, pudiendo llegarse a valores por encima de los seguros. O, aunque le funcionara bien el hígado a la res, puede haber problemas renales que impidan la eliminación adecuada del fármaco incrementándose igualmente los valores plasmáticos.

Algo muy similar pasa con animales muy jóvenes – como los terneros de menos de una semana de vida-, que pueden tener inmaduros los sistemas metabólicos, impidiéndose el correcto metabolismo de la xilazina, con lo que aumenta igualmente su concentración plasmática.

El peso del animal influye de forma considerable en la farmacocinética. Como hemos visto, la xilazina se distribuye por todo el organismo con mucha facilidad. Al aumentar el peso del animal, aumenta el volumen en el que ha de distribuirse el fármaco. Tendremos en cuenta este volumen para ajustar las dosis necesarias para conseguir alcanzar los valores de concentración plasmática adecuados para que el fármaco ejerza el efecto buscado.

En el caso del ganado vacuno es frecuente que haya una correlación entre peso y edad, siendo así que los animales de más edad son los de mayor peso.

El sexo del animal no influye de forma significativa en la farmacocinética de la xilazina, pero se contraindica en el caso de hembras gestantes, ya que puede tener efectos a nivel del útero produciendo contracciones que podrían llevar a un aborto.

Lo que sí puede afectar de manera importante a la farmacocinética es el estado fisiológico de los animales, sobre todo en el caso de enfermedades que afecten al hígado y riñón, principales órganos de metabolización y excreción del fármaco. Es decir, animales que tengan problemas hepáticos no van a metabolizar correctamente el fármaco, con lo que puede aumentar su concentración en sangre o aumentar su vida media en el organismo, haciendo que los efectos sean más profundos y duraderos. Mientras que si los fallos son a nivel renal se ralentiza la eliminación de la xilazina, aumentando también su tiempo de permanencia en el organismo.

En el caso de que debido a estos fallos aumentase la concentración plasmática por encima de los niveles adecuados para la sedación (1-1.5 veces más) podría llegar a producirse una depresión respiratoria en el animal que si no se controla a tiempo produciría su muerte.

Conclusiones

Se ha observado como la vía de administración, la edad, el peso y el estado fisiológico del vacuno puede modificar la farmacocinética de la xilazina.

La vía de administración va a determinar la biodisponibilidad del fármaco, que en el caso de la xilazina en los bóvidos se reduce mucho cuando la administración no es IV.

Hay diferentes rangos de dosis a administrar en función del efecto que se quiera conseguir. La dosis será menor si solo se busca una sedación o mayor para lograr la anestesia del animal. La dosificación de la xilazina se da en función del peso del animal. Eso ya nos indica que cuanto más pesado sea más cantidad de fármaco va a necesitar para lograr el mismo grado de sedación que otro menos pesado de la misma edad y condiciones fisiológicas.

La edad del animal va a determinar el grado de madurez de sus sistemas enzimáticos y por lo tanto hasta qué punto puede metabolizar la xilazina. El metabolismo de la xilazina es una característica muy importante en la farmacocinética de la molécula. Cualquier alteración en los sistemas metabólicos va a acelerar o a disminuir la velocidad de metabolización y por lo tanto la disponibilidad de xilazina para llevar a cabo su acción.

En el caso de los animales vacunos es frecuente que el peso y la edad estén relacionados. Esto hace que un animal mayor de mucho peso y con problemas hepáticos pueda tener problemas a la hora de la administración de xilazina: por el peso necesitaría una dosis alta, pero la reducción de la actividad enzimática puede aumentar la permanencia del fármaco, haciendo que se logre una sedación total y el animal quede dormido cuando solo se busca una sedación ligera para poder transportarlo.

Por lo tanto, para conseguir los mejores efectos en la administración de la xilazina lo más recomendable sería conocer las posibles enfermedades que puedan afectar al metabolismo o la excreción de la xilazina y el peso del animal para determinar la dosis y la vía de administración que menos riesgos supongan para la salud del bovino.

En caso de que no pueda realizarse de esta forma se empleará la menor dosis posible que sepamos da lugar al efecto que buscamos.

Bibliografía

Monografías

- Fonseca G., Yeny Patricia, Triana Ramírez, Anabell. Evaluación del efecto de los alfa 2 agonistas xilazina, medetomidina, dexmedetomidina sobre el índice tei o índice performance miocárdico evaluado por ecocardiografía doppler en caninos sanos. [Trabajo de grado] Bogotá, Colombia 2012. 57 p.
- Belda, E.*, Laredo, F.G., Escobar, M., Agut, A., Soler, M., Lucas, X. Agonistas α -2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. AN VET(Murcia). 2005; Vol. 21: 23-33.
- Granados MM, Domínguez JM, Navarrete R, Galán A, Fernández JA and Gomez-Villamandos RJ. Comparison of xylazine and detomidine in the zolazepam-tiletamine-butorphanol anaesthesia in spanish fighting bull (*Bos taurus*). 10 th World Congres of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, Reino Unido. 2009
- Ulloa Ramones, Luis Alejandro. Respuesta del estrés al uso de Electro eyaculador en carneros con y sin tranquilizante: evaluación de calidad seminal, congelabilidad y parámetros hormonales. [Trabajo de tesis].Universidad de Cuenca. Ecuador. 2017. 44 p.
- Laura Quispe, Henry Eduardo. Neuroleptoanalgesia epidural con lidocaína, fentanilo y xilazina en vacunos (*bos taurus*). [Trabajo de tesis]. U. Nacional del Altiplano. Puno, Perú. 2017. 95 p.
- Resumen de las características del producto. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Recursos electrónicos

- Dormi-xyl®2 https://www.engormix.com/agrovet-market-animal-health/dormi-xyl-xilazina-clorhidrato-sedante-animales-sh28_pr1604.htm
- Effects of Xylazine or Acepromazine in dogs under constant rate infusion with alfaxalone. https://www.researchgate.net/publication/305841668_Effects_of_Xylazine_or_Acepromazine_in_dogs_under_constant_rate_infusion_with_alfaxalone
- Rector E 1, Otto K, Kietzmann M, Nolte I, Lehmacher W, Pharmacokinetics and effects of xylazine (Rompun) in dogs. <https://revistas.uchile.cl/index.php/MMV/article/view/5016/4900>