

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Revisión sistemática de los parámetros farmacocinéticos,
farmacodinámicos, calidad anestésica y efectos adversos de la
alfaxalona en équidos desde el 2009 al 2020.**

Andrea Juliana Rodríguez Hernández

Medicina Veterinaria

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico Veterinario

Quito, 8 de mayo de 2024

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**Revisión sistemática de los parámetros farmacocinéticos,
farmacodinámicos, calidad anestésica y efectos adversos de la alfaxalona en
équidos desde el 2009 al 2020.**

Andrea Juliana Rodríguez Hernández

Nombre del profesor, Título académico Juan Sebastián Galecio MV, MSc, PhD

Quito, 8 de mayo de 2024

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Andrea Juliana Rodríguez Hernández

Código: 00206133

Cédula de identidad: 1752153419

Lugar y fecha: Quito, 8 de mayo de 2024

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a cada uno de los miembros de mi familia: a mi mamá por ser la razón por la que inicié y culminé mis estudios, a mi papá por siempre ser mi apoyo y estar pendiente de mi bienestar todos los días, a mi hermana por ser mi motivación cada vez que sentía desánimo.

A mi tutor por guiarme durante todo el proceso al compartirme su gran conocimiento y al inspirarme a realizar un gran trabajo. A Esteban, Óscar y su equipo por haberme enseñado tanto, creer en mis capacidades en todo momento y motivarme a ser mejor cada día.

Último, pero no menos importante, mis mascotas por demostrarme un amor incondicional y hacerme notar que elegí el camino correcto. Cada día motivándome a dar todo por los animales y su bienestar.

RESUMEN

La alfaxalona es un fármaco anestésico neuroesteroide que interacciona con los receptores del ácido gamma – aminobutírico (GABA) del sistema nervioso central (SNC) para producir anestesia y relajación muscular (Jones et al., 2019). Se ha empleado tanto para inducción como para mantenimiento en los protocolos anestésicos de los équidos. Estos animales se han considerado pacientes de anestesia de alto riesgo (Keates et al., 2012), por lo que, se evaluó la eficacia de este anestésico a través de los parámetros farmacocinéticos (FC), farmacodinámicos (FD), calidad anestésica (CA) y efectos adversos en la especie. Esto se realizó a través de una amplia búsqueda de artículos científicos en siete bases de datos (Scopus, Springer, Science Direct, Pubmed, Proquest, EBSCO y Google Scholar) que contienen datos estadísticos de los parámetros mencionados. Se obtuvieron un total de 17 artículos con los datos requeridos, 4 de ellos representaron datos de la farmacocinética, 17 de la farmacodinámica y 12 de calidad anestésica. Se realizó una tabla por cada parámetro para poder visualizar el comportamiento del fármaco, como sus efectos cardiovasculares o puntuación en sedación, inducción y recuperación anestésica con la escala descriptiva de Mama et al., (1995). Al evaluar los resultados, se concluye que la alfaxalona es un anestésico adecuado para los équidos al ser eliminado rápidamente del plasma del animal, no afectar de forma significativa a nivel sistémico y obtener una buena puntuación de calidad anestésica, sin embargo, es importante que se complemente de un relajante muscular en el régimen pre anestésico, además de oxigenar al paciente antes y durante el procedimiento a realizar.

Palabras clave: Alfaxalona, équidos, caballos, burros, ponys, anestesia, farmacocinética, farmacodinámica, calidad anestésica, efectos adversos.

ABSTRACT

Alfaxalone is a neurosteroid anesthetic drug that interacts with gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors in the central nervous system (CNS) to produce anesthesia and muscle relaxation (Jones et al., 2019). It has been used for both induction and maintenance in equine anesthesia protocols. These animals have been considered high-risk anesthesia patients (Keates et al., 2012), so the efficacy of this anesthetic was evaluated through pharmacokinetic, pharmacodynamic, anesthetic quality, and adverse effects parameters in the species. This was done through an extensive search of scientific articles in seven databases (Scopus, Springer, Science Direct, PubMed, ProQuest, EBSCO, and Google Scholar) containing statistical data on the mentioned parameters. A total of 17 articles with the required data were obtained, 4 of them represented pharmacokinetic data, 17 of them pharmacodynamic data, and 12 of the, anesthetic quality data. A table was created for each parameter to visualize the drug's behavior, such as its cardiovascular effects or sedation score, induction, and anesthetic recovery using the descriptive scale of Mama et al., (1995). Upon evaluating the results, it is concluded that alfaxalone is a suitable anesthetic for equines, because of being rapidly eliminated from the animal's plasma, not significantly affecting systemically, and obtaining a good anesthetic quality score. However, it is important to complement it with a muscle relaxant in the pre-anesthetic regimen, as well as oxygenating the patient before and during the procedure.

Keywords: Alfaxalone, equines, horses, donkeys, ponies, anesthesia, pharmacokinetics, pharmacodynamics, anesthetic quality, adverse effects.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	15
DESARROLLO DEL TEMA.....	19
SÍNTESIS DE RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: <i>Fuentes y parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y de calidad anestésica en équidos, encontrados por base de datos ordenadas por año (2009 – 2020).</i>	18
Tabla 2: <i>Parámetros farmacocinéticos de la alfaxalona en équidos encontrados en los artículos científicos desde el año 2009 al 2020</i>	20
Tabla 3: <i>Parámetros farmacodinámicos de la alfaxalona en équidos en artículos encontrados desde el 2009 al 2020</i>	22
Tabla 4: <i>Parámetros de calidad anestésica de la alfaxalona en équidos en artículos encontrados desde 2009 al 2020</i>	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1: <i>El diagrama de flujo para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA 2020) que explica el proceso de búsqueda y selección de literatura para encontrar los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y calidad anestésica de alfaxalona en équidos desde el 2009 al 2020.....</i>	17
--	----

INTRODUCCIÓN

La alfaxalona (3 α -hidroxi-5 α -pregnane-11,20-diona) es un sedante y anestésico de acción corta e inicio rápido con propiedades neuroprotectoras y anticonvulsivantes al ser un neuroactivo esteroide sintético (Goodchild et al., 2020). Se utilizó como agente anestésico en medicina veterinaria y medicina humana como Althesin y Saffan en 1971 (Goodwin et al., 2011), sin embargo, causó una significativa liberación de histamina por usar Cremophor como excipiente, lo que provocó que sea retirado del mercado. Se realizó una nueva formulación con hidroxipropil β -ciclodextrina, que hizo al fármaco más hidrosoluble y eliminó esta reacción alérgica, siendo nuevamente reintroducido en el mercado veterinario y autorizado en varios países como agente de inducción y mantenimiento anestésico en perros y gatos (Navarro et al., 2021). A pesar de la disponibilidad del Althesin, se han realizado pocas intervenciones con esta formulación en los équidos. Algunas fuentes hablan de hiperestesia y excitación después de la inducción con Althesin en cuatro caballos que no recibieron premedicación (Goodwin et al., 2011). Leece et al. (2009) utilizó esta nueva formulación con ciclodextrina para inducción y mantenimiento en ponys sometidos a castración en el campo, posterior a una premedicación con romifidina y butorfanol. Con esto concluyó que la alfaxalona proporcionó una suave inducción y recuperación, por lo que se consideró adecuada para el mantenimiento de la anestesia en esta especie. Se le han atribuido propiedades que incluyen sedación, anestesia y analgesia. Una de las principales ventajas, son sus mínimos efectos cardiovasculares a pesar de la depresión respiratoria asociada (Navarro et al., 2021). No se ha demostrado la relevancia clínica de sus propiedades analgésicas porque son insignificantes a dosis terapéuticas (Molly Varga Smith, 2023). En un estudio se mencionó que la alfaxalona no proveyó efectos analgésicos al ser administrado solo. Es necesario que se combine con otros fármacos para lograr este efecto (Arenillas & Gomez de Segura, 2018).

Una anestesia equilibrada son combinaciones de fármacos que se utilizan para producir anestesia general y permiten minimizar el riesgo de vida del paciente manteniéndolo cómodo y seguro, sin generar efectos sistémicos significativos. Se debe calmar al paciente, manejar correctamente el dolor y reducir al máximo los efectos adversos que la anestesia y analgesia puedan conllevar al inicio, durante y después del procedimiento a realizar (Ganzberg & Haas, 2017) ya que esto puede ser riesgoso para el paciente, congéneres, médico veterinario, auxiliares, palafreneros, etc.

La farmacocinética (FC) estudia la manera en que el cuerpo interactúa con el fármaco administrado a través de los siguientes parámetros: absorción, distribución, metabolismo y excreción. La absorción se refiere al momento en que el fármaco es administrado y viaja desde la vía colocada a la circulación. La distribución es el proceso por el que el fármaco se distribuye por todo el organismo. El metabolismo implica la descomposición de una molécula de la droga en productos metabólicos y finalmente la excreción es la manera en la que el organismo elimina el fármaco y sus metabolitos (Christman et al., 2023). Como ocurre en otras especies, la alfaxalona se elimina rápidamente del plasma del équido y se elimina por vía hepática, renal y fecal (Goodwin et al., 2011).

Farmacodinámica (FD) es la manera en la que el fármaco actúa una vez llegado al sitio de acción y cómo afecta a un receptor en específico (Christman et al., 2023). La alfaxalona actúa como modulador alostérico positivo en el receptor subtipo A (Bennell et al., 2019) del ácido gammabutírico (GABA) en la superficie de las células neuronales, provocando una apertura de los canales de cloro, y, por ende, la hiperpolarización de la neurona en el sistema nervioso central (SNC). Aunque el uso por vía intravenosa es predominante, la formulación del fármaco permite que también se administre vía intramuscular y no causa irritación tisular (Bradley et al., 2019).

La calidad de anestesia (CA) es un parámetro crucial para la seguridad y bienestar tanto del paciente como de las personas durante los procedimientos quirúrgicos. Esto se mide en la inducción y la recuperación del animal con la escala descriptiva de Mama et al., (1995) que va de un rango desde el 5 al 1. El 5 representa un colapso suave, oportuno y con una buena relajación muscular hacia la posición decúbito lateral. El 4 significa una transición suave a decúbito lateral con mínimos movimientos faciales y de las extremidades. El 3 es un ligero retraso en el tiempo hasta decúbito lateral con una mayor rigidez muscular, o incluso, con movimientos de remo en las extremidades. El 2 viene a ser un aumento significativo de la actividad muscular antes y durante la transición a decúbito lateral y el 1, es una lucha vigorosa con mayor actividad muscular y movimientos de remo de las extremidades durante la posición a decúbito lateral.

La recuperación de la anestesia es de la misma manera en una escala de 5 a 1. El 5 significa que el animal realizó un único esfuerzo de manera coordinada para ponerse de pie y con una ataxia nula o mínima. El 4 indica un intento en ponerse de pie, pero con algo de ataxia. El 3 indica que el caballo se puso de pie en más de un intento, pero con una recuperación tranquila. El 2 indica varios intentos descoordinados en ponerse de pie que provocaron lesiones menores y finalmente, el 1 significa una recuperación violenta por múltiples intentos descoordinados en ponerse de pie, que resultaron en lesiones graves o potencialmente mortales. La calidad anestésica también evalúa la calidad de la intubación y una vez finalizado el procedimiento, evalúa el tiempo en minutos que el animal extuba el tubo endotraqueal, el tiempo en que el animal realiza el primer movimiento, levanta la cabeza, se coloca en posición esternal, hace su primer intento en ponerse de pie, se levanta, etc., (Mama et al., 1995).

Un efecto adverso es cualquier efecto no deseado que se produce a una dosis normal de un fármaco, relacionado con sus propiedades farmacológicas (Due, 2023). Muir et al., 2009, menciona que los efectos adversos de la alfaxalona en gatos, fueron depresión

cardiorrespiratoria y falta de respuesta a estímulos nocivos, además de hipoventilación y apnea. Efectos similares fueron descritos en équidos.

Justificación del tema: Someter a un paciente a un procedimiento bajo sedación o anestesia general siempre conlleva un riesgo. Estudios veterinarios definieron la muerte relacionada a la anestesia como aquella ocurrida dentro de los 7 días de terminado el procedimiento en el caso de los équidos. El riesgo de muerte relacionado a la anestesia en esta especie en general es del 1,9%, una tasa alta en comparación con los pacientes humanos (Portier & Ida, 2020). Esto refleja la importancia que tiene el dar un buen manejo anestésico en los animales e impulsa a veterinarios a mejorar, con mayor énfasis, en animales mayores, los cuales tienen una mayor probabilidad de causar potenciales lesiones tanto a sí mismos como a los médicos o ayudantes presentes en los procedimientos quirúrgicos a realizar. Entre el 20 – 50% de muertes relacionados a la anestesia en los équidos, están asociadas a complicaciones cardiovasculares (Portier & Ida, 2020). Laurenza et al., (2020) menciona que el 92% de las complicaciones ocurren durante la recuperación y la mayoría se asocia a problemas respiratorios y neuromusculares. Por este motivo, se busca evaluar los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, calidad anestésica y efectos adversos de la alfaxalona en équidos para evaluar su eficacia en esta especie.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, calidad de anestesia y efectos adversos de la alfaxalona en équidos obtenidos en artículos científicos desde el 2009 al 2020? ¿Es este fármaco adecuado para procedimientos de anestesia general en la especie?

Objetivos generales y específicos: Representar y comparar los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, calidad anestésica y efectos adversos de la alfaxalona en équidos a través

de artículos encontrados en las bases de datos desde el 2009 al 2020, con el fin de evidenciar si es un anestésico adecuado para la especie.

1. Investigar artículos en las bases de datos con información específica acerca de los efectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, calidad anestésica y efectos adversos de la alfaxalona en équidos.
2. Sintetizar la información estadística acerca de la farmacocinética, farmacodinámica y calidad de anestesia de la alfaxalona en équidos.
3. Comparar el anestésico alfaxalona con otros fármacos inductores y de mantenimiento.
4. Comparar los diferentes protocolos de administración de alfaxalona utilizados en los procedimientos: bolo o infusión.

Hipótesis: Los parámetros farmacodinámicos, farmacocinéticos, la calidad de anestesia y los efectos adversos demostrarán que la alfaxalona es un fármaco adecuado para los équidos al producir una anestesia equilibrada sin afectar a nivel sistémico.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

El presente trabajo consistió en realizar una revisión sistemática acerca de los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, calidad anestésica y efectos adversos de la alfaxalona en équidos con la finalidad de determinar si fue adecuado y eficaz para la especie, sin afectar a nivel sistémico. Los materiales que se utilizaron para realizar este proyecto, fueron una computadora Hp 15” Core I7, Microsoft Office y la suscripción a los artículos. Esta investigación se realizó a través de una amplia búsqueda en los recursos electrónicos de la Universidad San Francisco de Quito, donde se utilizaron las bases de datos: Scopus, Science Direct, Springer, Pubmed, ProQuest, EBSCO y Google Scholar. La información y los artículos

que se encontraron van desde el año 2009 hasta el 2020, al colocar los términos en inglés “equidae”, “horse”, “alfaxalone”, “anesthesia”, “donkey”, “pharmacokinetics” o “pharmacodynamics” “cardiovascular”, “surgery”, estas palabras variaron según la base de datos. Se utilizaron los términos booleanos AND, OR, NOT o (-) para poder obtener una búsqueda específica. En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, son artículos en donde los pacientes son únicamente équidos que no necesariamente deben ser de una raza ni edad específica; pero que sí se sometieron a anestesia general con el fármaco alfaxalona y que en los resultados se hable exclusivamente de los efectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, calidad de anestesia o efectos adversos de este anestésico.

La información se representó a través de una tabla por cada parámetro (FC, FD y CA) con su respectiva discusión. En el caso de la farmacodinámica y la calidad anestésica, se separaron las fuentes que administraron la alfaxalona por bolos y por infusión para evidenciar qué resultados se obtienen según el método de administración. Cabe recalcar que en cada procedimiento hay parámetros que afectan los valores obtenidos, como: edad, especie, duración de la cirugía, pre medicación utilizada, forma de tomar las constantes, etc., lo que puede causar una variación de resultados. En este caso se utilizan únicamente artículos en inglés. En otros idiomas como francés, italiano, portugués y español, no se encontraron fuentes con toda la información requerida. Esto se indagó el día 23 de enero del 2024. A continuación, en la ilustración 1, se plasmó la forma en la que se indagaron los artículos científicos para poder realizar esta revisión sistemática y, en la tabla 1, las fuentes encontradas con los respectivos parámetros ordenadas por año.

Ilustración 1: El diagrama de flujo para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA 2020) que explica el proceso de búsqueda y selección de literatura para encontrar los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y calidad anestésica de alfaxalona en équidos desde el 2009 al 2020.

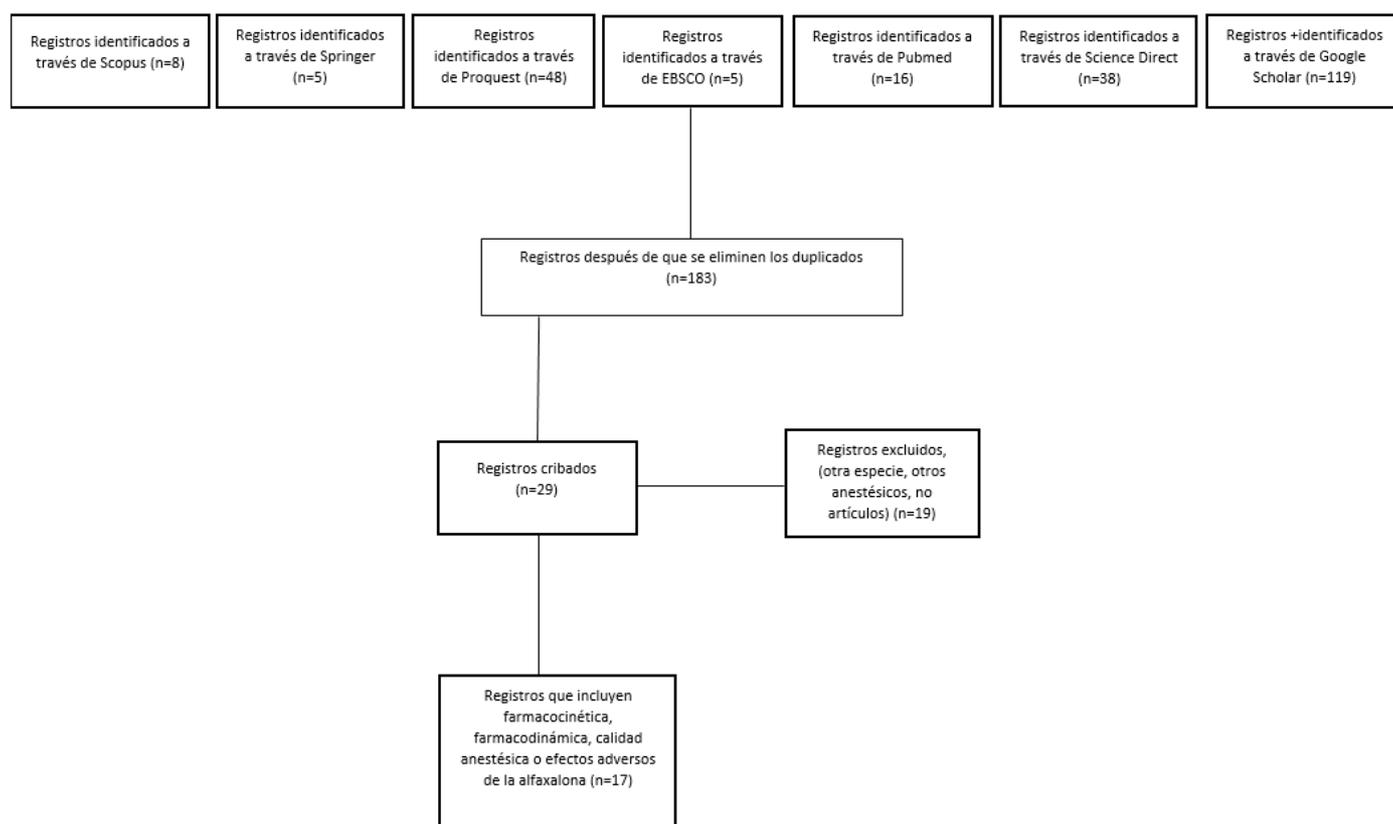


Tabla 1: Fuentes y parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y de calidad anestésica en équidos, encontrados por base de datos ordenadas por año (2009 – 2020).

FUENTE	PARÁMETROS		
	FD	FC	CA
(Leece et al., 2009)	X		X
(Goodwin et al., 2011)	X	X	X
(Klöppel & Leece, 2011)	X		X
(Goodwin et al., 2012)	X		X
(Goodwin, Keates, Pasloske, et al., 2012)	X	X	
(Keates et al., 2012)	X		X
(Ohmura et al., 2016)	X		
(Wakuno et al., 2016)	X		X
(Aoki et al., 2017)*	X		X
(Deutsch et al., 2017)	X		X
(Wakuno et al., 2017)	X		
(Maney et al., 2018)	X		X
(Tokushige et al., 2018)	X		X
(Goodwin et al., 2019)	X	X	X
(Jones et al., 2019)	X		
(Wakuno et al., 2019)	X	X	
(Maney & Dzikiti, 2020)	X		X

DESARROLLO DEL TEMA

SÍNTESIS DE RESULTADOS

De los 17 artículos, un total de 4 reflejaron valores de la farmacocinética, 17 de la farmacodinámica y 12 de la calidad anestésica. Factores importantes a tener en cuenta en el presente estudio, es que hay fuentes que expresaron sus valores en mediana y otras en media. Para poder sintetizar la farmacocinética, farmacodinámica y calidad anestésica de cada una de las fuentes, se calculó un promedio de cada apartado, por ejemplo, de la frecuencia cardíaca en un artículo, existieron valores tomados a los 0, 5, 10, 15, 20 minutos (esto variaba según la fuente) y se calculó la media con el fin de tener únicamente un valor de cada parámetro por fuente. Los valores se redondearon a la primera décima. En algunos estudios, se realizaron intervenciones quirúrgicas como castraciones, cirugías abdominales u ortopédicas, en otras, únicamente estimulación eléctrica o ninguna de ellas. Cabe recalcar que en algunos artículos se suministró alfaxalona sólo para inducir anestesia, por lo que, se colocó la dosis de inducción y otros tanto para inducción como para mantenimiento, en este caso, se colocó la dosis de mantenimiento. Todos estos hechos se encuentran rotulados en las tablas de farmacocinética, farmacodinámica y calidad anestésica.

Farmacocinética

Entre las 17 fuentes que se encontraron, en un total de 4 se representó información y datos sobre la farmacocinética de la alfaxalona en équidos. En una de las 4 fuentes se obtuvo un tiempo de concentración plasmática máxima (T_{max}) al minuto 2. En 3 de las 4 fuentes se ilustró la concentración plasmática máxima (C_{max}) donde se obtuvo un valor de 3,1 mg L⁻¹ al calcular la media. En 2 de las fuentes se representó una concentración plasmática inicial (C_0) y el promedio que se obtuvo fue de 3,8 (mg L⁻¹). En todas las fuentes se ilustró un valor del área bajo la curva desde la administración hasta el infinito (AUC_{0-inf}) y resultó en una media

de 166,1 minuto mg L⁻¹. En 3 fuentes se representó un volumen de distribución (VD) y con los datos se obtuvo una media de 1 L kg⁻¹. En todas las fuentes se plasmaron los datos del aclaramiento plasmático (Cl) y se obtuvo un promedio de 21,7 ml minuto⁻¹ kg⁻¹. En 3 fuentes se representó la vida media de eliminación (t_{1/2} elim) donde resultó un promedio de 43,6 minutos. Finalmente, el tiempo medio de residencia hasta el infinito (MRT) se representó por 2 fuentes y se obtuvo una media de 59,1 minutos.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de la alfaxalona en équidos encontrados en los artículos científicos desde el año 2009 al 2020. T_{max} (minuto): tiempo de concentración plasmática máxima, C_{max} (mg L⁻¹): concentración plasmática máxima, C₀ (mg L⁻¹): concentración plasmática inicial, AUC_{0–inf} (minuto mg L⁻¹), V_d (L kg⁻¹): volumen de distribución, Cl (ml minute⁻¹ kg⁻¹): aclaramiento plasmático, t_{1/2} elim (minutos): vida media de eliminación, MRT (minutos): tiempo medio de residencia hasta el infinito. Uso de alfaxalona: I – inducción, M – mantenimiento. Premedicación: ac – acepromacina, bu – butorfanol, gu – guaifenesin, me - medetomidina, mi - midazolam, xi - xilacina.

Farmacocinética																
Uso de alfaxalona	Estrategia de aplicación	n	Tipo de animal	Edad	Dosis alfaxalona (mg/kg)	Premedicación	T _{max}	C _{max}	C ₀	AUC _{0–inf}	V _D	Cl	t _{1/2} elim	MRT	Exposición datos	Fuente
I	bolo	10	caballo	adulto	1	ac, xi, gu		1,4	2,0	29,0	1,6	37,1	33,4		media	(Goodwin et al., 2011)
I	bolo	5	caballo	joven	3	bu	2	5,5	5,6	160,5	0,6	19,9	22,8	43,2	media	(Goodwin, et al., 2012)
I	bolo	7	caballo	joven	1	me, mi				86,4	0,8	11,6	58,2	66,1	mediana	(Wakuno et al., 2019)
I	bolo	7	caballo	joven	2	me, mi				136,3	0,9	14,7	59,8	68	mediana	(Wakuno et al., 2019)
I, M	infusión	8	caballo	adulto	3	ac, xi, gu		2,4		420,7		25			mediana	(Goodwin et al., 2019)
							2	3,1	3,8	166,6	1,0	21,7	43,6	59,1		MEDIA

Farmacodinámica

Se realizaron 2 tablas, una con las fuentes que administraron alfaxalona en forma de bolos, que fueron un total de 10, y otra con las fuentes que suministraron el fármaco en infusión, donde se obtuvo un total de 8. En los artículos que utilizaron alfaxalona como mantenimiento de la anestesia en bolos, se suministró una dosis promedio de 0,3 mg/kg. En las fuentes que realizaron infusión de alfaxalona, se promedió una dosis de 2,3 mg/kg/h. En todas las fuentes que administraron la alfaxalona en bolos, se representó un valor de frecuencia cardíaca (FC), donde se obtuvo como promedio 45,7 latidos por minuto. En 9 fuentes se plasmó la frecuencia respiratoria (FR) y la media fue de 14,4 ciclos respiratorios por minuto. La presión sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD) se representaron por 7 fuentes y se obtuvo un promedio de 124,1, 99,2 y 84 mmHg, respectivamente. En 4 fuentes se representaron los valores de la saturación de oxígeno (SpO₂) y se calculó una media de 94,6%. En 6 fuentes se mostraron los valores de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) y 5, la presión parcial de oxígeno (PaO₂), donde se obtuvo una media de 47,2 y 78,1 mmHg, respectivamente. Finalmente, los valores de bicarbonato en sangre (HCO₃) se plasmaron por 2 fuentes y se obtuvo un promedio de 27,1 mmol/L.

En 8 fuentes que administraron la alfaxalona por infusión, se representó un valor de frecuencia cardíaca (FC) y se calculó un promedio de 43,6 latidos por minuto. En 5 fuentes se mostró el valor de la frecuencia respiratoria (FR) y se calculó una media de 7,7 ciclos respiratorios por minuto. En 7 de las fuentes se plasmaron los valores de la presión arterial sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD) y se obtuvo una media de 130,4, 101,6 y 86,7 mmHg, respectivamente. En 3 fuentes se representó el valor de la saturación de oxígeno (SpO₂) y se calculó una media de 91%. En 7 fuentes se plasmó el valor de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) y se obtuvo un promedio de 52,3 mmHg. En un total de 6 fuentes se

representó el valor de la presión parcial de oxígeno (PaO₂) y se obtuvo una media de 229,5 mmHg y finalmente, en 2 fuentes se mostró el valor de bicarbonato en sangre (HCO₃⁻) y se calculó un promedio de 29,6 mmol/L.

Tabla 3: Parámetros farmacodinámicos de la alfaxalona en équidos en artículos encontrados desde el 2009 al 2020. FC (latidos por minuto): frecuencia cardíaca, FR (ciclos respiratorios por minuto): frecuencia respiratoria, PAS (mmHg): presión arterial sistólica, PAM (mmHg): presión arterial media, PAD (mmHg): presión arterial diastólica, Saturación O₂ (%): saturación de oxígeno en sangre, PaCO₂ (mmHg): presión parcial de dióxido de carbono, PaO₂ (mmHg): presión parcial de oxígeno, HCO₃⁻(mmol/L): bicarbonato en sangre. Uso de alfaxalona: I – inducción, M – mantenimiento. Premedicación: ac – acepromacina, bu – butorfanol, de – detomidina, dex – dexmedetomidina, gu – guaifenesin, me - medetomidina, mi - midazolam, ro – romifidina, xi - xilacina.

Farmacodinámica																	
Uso de alfaxalona	Estrategia de aplicación	n	Tipo de animal	edad	Dosis de alfaxalona (mg/kg)	Premedicación	FC	FR	PAS	PAM	PAD	Saturación O ₂	PAC O ₂	PA O ₂	HC O ₃ ⁻	Exposición datos	Fuente
I, M	bolo	17	pony	adulto	0,2	ro, bu	42,0	14,0								media	(Leece et al., 2009)
I	bolo	10	caballo	adulto	1	ac, xi, gu	33,0	12,7				94,6				media	(Goodwin et al., 2011)
I, M	bolo	42	pony	joven	0,2	ro, bu	46,3	17,8								media	(Klöppe l & Leece, 2011)
I	bolo	5	caballo	joven	3	bu	106,8	19,8	100,0	76,6	61,4	97,0	49,5	123,0	29,6	media	(Goodwin, et al., 2012)
I	bolo	6	caballo	adulto	1	xi, gu	39,3		106,0	87,0	74,8		48,5	65,5		media	(Keates et al., 2012)
I	bolo	6	caballo	adulto	1	me, mi	26,0	9,2	131,3	108,0	91,7		49,1	75,2		media	(Wakuno et al., 2016)
I, M	bolo	17	pony	adulto	0,2	de, bu	52,0	17,6	126,4	100,2	77,4	92,8	45,3			media	(Deutsc h et al., 2017)

intubación y el 1, pobres condiciones de intubación. En un total de 8 fuentes se suministró el fármaco en bolos, en 1 de ellas se representó la calificación de la sedación, la cual tuvo un valor de 5. En 7 de las fuentes se plasmó la calificación de la inducción y de la recuperación, donde se obtuvo un promedio de 4,4 y 4.2 respectivamente. En una fuente se representó la calificación de la intubación endotraqueal, que fue 5. En 2 de las fuentes se representó el tiempo en el que el animal realizó el primer movimiento una vez terminada la administración del anestésico y se obtuvo un promedio de 22 minutos. En 6 de las fuentes se plasmó el tiempo en el que el animal levantó la cabeza y la media fue de 24.2 minutos. En 7 de las fuentes se representó el tiempo en el que el paciente se colocó en recumbencia esternal y se obtuvo una media de 28,8 minutos. En una de las fuentes se representó el tiempo en que el animal realizó el primer intento en ponerse de pie y fue de 44 minutos promedio. Finalmente, en 7 fuentes se plasmó el tiempo en que el animal se levanta y se obtiene un promedio de 34.9 minutos

Las fuentes que administraron alfaxalona a través de una infusión fueron un total de 5. En una de ellas, se representó la calificación de la sedación con un 5, al igual que en 3 fuentes que se mostró la calificación de la inducción, por lo que en ambos parámetros se tiene 5 como promedio. En todas las fuentes se plasmó la calificación de la recuperación y se obtuvo un total de 4,9 de media. La intubación endotraqueal se representó por 2 fuentes y la media fue de 5. En 3 fuentes se mostró el tiempo en que los animales extubaron, y se calculó una media de 12 minutos. En 2 fuentes se representó el tiempo en que el animal realizó el primer movimiento y el promedio fue de 38 minutos. En 3 fuentes se mostró el tiempo en que el animal levanta la cabeza y se calculó una media de 16,1 minutos. El tiempo en que el paciente se coloca en recumbencia esternal fue representado por 4 fuentes y se obtuvo una media de 52,4 minutos. El primer intento en ponerse de pie se plasmó por 2 fuentes y la media fue de 62 minutos. Finalmente, el tiempo en que el animal se levanta se representó por todas las fuentes y la media fue de 54,1 minutos.

Tabla 4: Parámetros de calidad anestésica de la alfaxalona en équidos en artículos encontrados desde 2009 al 2020. El puntaje del 5 al 1 de sedación (S), inducción (I) y recuperación (R) fue basado en la escala de Mama et al., (1995). La facilidad de la intubación se calificó de igual manera en una escala del 5 al 1, siendo el 5, óptimas condiciones de intubación (IE) y el 1, pobres condiciones de intubación. El tiempo en el que el paciente extuba (TE), realiza el primer movimiento, levanta la cabeza, se coloca en recumbencia esternal, realiza el primer intento en ponerse de pie y se levanta fue colocado en minutos. Uso de alfaxalona: I – inducción, M – mantenimiento. Premedicación: ac – acepromacina, bu – butorfanol, de – detomidina, dex – dexmedetomidina, gu – guaifenesin, me - medetomidina, mi - midazolam, ro – romifidina, xi - xilacina.

Calidad anestésica																		
Uso de alfaxalona	Estrategia de aplicación	n	tipo de animal	edad	dosis de alfaxalona (mg/kg)	premed	S	I	R	IE	TE	1er movimiento	Levanta cabeza	Recumbencia esternal	1er intento en ponerse de pie	Se levanta	Exposición datos	Fuente
I, M	bolo	17	pony	adulto	0,2	ro, bu		4					31,0	33,0		34,0	media	(Leece et al., 2009)
I	bolo	10	caballo	adulto	1	ac, xi, gu		4	4				32,3	42,7		47,0	media	(Goodwin et al., 2011)
I, M	bolo	42	pony	joven	0,2	ro, bu	5	5	4, 5				18,6	18,9		19,0	media	(Klöppel & Leece, 2011)
I	bolo	6	caballo	adulto	1	xi, gu			4, 5				23,3	25,2		30,4	media	(Keates et al., 2012)
I	bolo	6	caballo	adulto	1	me, mi		4	4, 5			17,0	30,0	32,0	44,0	44,0	media	(Wakuno et al., 2016)
I, M	bolo	16	pony	adulto	0,2	de, bu	5	5	5	5			9,9			11,6	media	(Deutsch et al., 2017)
I	bolo	7	burró	adulto	1	xi		4	3			27,0		32,0		58,0	media	(Maney et al., 2018)
I, M	bolo	7	burró	joven	0,5	xi		5	4					18,0			media	(Maney & Dziki, 2020)
							5	4, 4	4, 2	5		22,0	24,2	28,8	44,0	34,9		MEDIA

					(mg/kg/h)													
I, M	infusión	11	caballo	adulto	2	ac, me, gu		5	5	5	14,1		16,6	31,0		37,0	media	(Goodwin et al., 2012)
I, M	infusión	12	caballo	adulto	1,5	me, bu		5	5			32,0		51,0	56,0	56,0	media	na (Aoki et al., 2017)
I, M	infusión	17	pony	adulto	2	de, bu	5	5	5	5			13,8			14,8	media	(Deutsch et al., 2017)
I, M	infusión	50	caballo	adulto	0,5	me, mi			5		17,0	44,0		62,0	68,0	72,0	media	(Tokushige et al., 2018)
I, M	infusión	8	caballo	adulto	3	ac, xi			4,5		5,00		18,0	65,5		90,5	media	na (Goodwin et al., 2019)
							5	5	4,9	5	12,0	38,0	16,1	52,4	62,0	54,1		MEDIA

DISCUSIÓN

Farmacocinética

El Tmax de la alfaxalona en los équidos habla mucho sobre su rápida absorción y distribución al ser un fármaco altamente lipofílico (Goodwin, Keates, Pasloske, et al., 2012). En la Cmax y C0 se obtuvo un valor mayor en caballos jóvenes, a una dosis de 3 mg/kg con butorfanol como premedicación, ya que se tiene diferencias en la absorción y distribución del fármaco, empezando por un mayor volumen relativo de líquido extracelular y una tasa de metabolismo más baja (Goodwin, Keates, Pasloske, et al., 2012). En cuanto al AUC0–inf, es disminuido en caballos adultos a una dosis de alfaxalona de 1 mg/kg, premedicados con acepromacina, xilacina y guaifenesin en el estudio de Goodwin et al., (2011), en cambio, es significativamente aumentado en un estudio muy similar de Goodwin et al., (2019). Cabe recalcar que factores como el tiempo que duró el procedimiento quirúrgico y la estrategia de aplicación (bolo o infusión) pueden afectar estos valores a causa de la frecuencia de administración. En el caso de Goodwin et al., (2019) se administró la alfaxalona por infusión durante 180 minutos y en el de Goodwin et al., (2011) únicamente se utilizó el fármaco para inducción de la anestesia.

El Vd en el caballo que recibió premedicación (1 L kg^{-1}) fue muy similar al del perro y gato no premedicado (2 L kg^{-1} y $1,8 \text{ L kg}^{-1}$) (Whittem et al. 2008). A pesar de que se espera que en potros neonatos el volumen de distribución sea mayor que en el caballo adulto, Goodwin, Keates, Pasloske, et al., (2012) mencionaron que fue todo lo contrario en su estudio. La explicación a ello la mencionaron Norman et al. (1997) en una investigación donde se utilizó diazepam (lipofílico como la alfaxalona) y se informó que hay un aumento del Vd relacionado a la edad por un incremento en la proporción de grasa y agua en el cuerpo. Como ocurre en otras especies, la alfaxalona es rápidamente eliminada del plasma del caballo (Goodwin et al., 2011), lo cual se demuestra a través de un Cl alto. En perros beagles el Cl fue de $59,4 \text{ ml minuto}^{-1} \text{kg}^{-1}$, más del doble que en el caballo (Ferre et al. 2006), pero muy similar al del gato (Whittem et al. 2008). Goodwin et al., 2011 menciona que esto puede indicar que la alfaxalona no tiene una cinética lineal y es dependiente de la dosis, lo cual puede reducir el Cl total de la alfaxalona. Por otro lado, Wakuno et al., (2019) menciona que la alfaxalona sigue una cinética lineal a una dosis de 1 y 2 mg/kg en caballos premedicados con medetomidina y midazolam. En el perro y en el gato se ha mantenido una anestesia segura en dosis clínicas a través de una infusión o dosis repetidas sin evidencia de acumulación del fármaco. En el caballo se necesitan más estudios para determinar si es un anestésico adecuado para una anestesia total intravenosa (TIVA) (Goodwin et al., 2011).

El Cl es menor en équidos jóvenes que en adultos. Norman et al. (1997), explican que la capacidad oxidativa hepática del diazepam es menor en potros neonatos de 4 días, que en potros mayores y caballos adultos. La alfaxalona se elimina mediante el metabolismo hepático, por lo que, una actividad enzimática del hígado comparativamente menor pueda explicar el Cl aumentado en caballos adultos. Klöppel & Leece, (2011) mencionan que la alfaxalona es eliminada del plasma del caballo más rápido que la ketamina, indicando que tiene una duración menor. La alfaxalona es rápidamente eliminada del plasma del caballo después de una infusión

de 180 minutos, con un aclaramiento plasmático de 25 mL minuto⁻¹ kg⁻¹ (Goodwin et al., 2019).

El t_{1/2} de eliminación en el estudio de Goodwin et al., (2011) fue mayor que en el estudio de Goodwin, Keates, Pasloske, et al., (2012), lo que demuestra que en potros el t_{1/2} de eliminación es menor. Este se describe como un parámetro híbrido que está influenciado por el aclaramiento plasmático y el volumen de distribución (Goodwin, Keates, Pasloske, et al., 2012), a la misma vez, se puede ver afectado por la premedicación utilizada, ya que los fármacos pueden causar una disminución transitoria de la presión arterial y el flujo sanguíneo (Pasloske et al. 2009). El t_{1/2} de eliminación plasmática de alfaxalona después de 180 minutos de infusión aumentó ligeramente con respecto a la informada después de una dosis única, con un valor de 41 minutos y 33 minutos, respectivamente (Goodwin et al., 2019). Finalmente, el MRT fue representado únicamente en animales jóvenes, sin embargo, el valor de este parámetro a una dosis de 1 mg/kg en el estudio de Wakuno et al., (2019), fue muy similar al de 2 mg/kg, esto puede ser a causa de la cinética de primer orden de la alfaxalona (Goodwin et al., 2019), que independiente de la dosis, el MRT puede permanecer constante.

Farmacodinámica

La alfaxalona demostró proveer una estable profundidad anestésica en varios estudios, siempre combinándola con fármacos pre anestésicos que produzcan analgesia, una buena relajación muscular y reduzcan la cantidad de alfaxalona al ser dosis dependiente (Goodwin et al., 2011). En el artículo de Goodwin, et al., (2012) donde se realizó una infusión de alfaxalona y medetomidina para mantenimiento de anestesia en potros sometidos a castración, mencionaron que la FC se mantiene estable, a pesar de haber disminuido en comparación con los valores basales y que la PAM siempre se mantuvo por encima de 79 mmHg. Klöppel & Leece (2011) en su estudio no encontraron cambios significativos en la FC al comparar alfaxalona y ketamina, sin embargo, la PAM disminuyó posterior a la administración de la alfaxalona en

comparación a los valores basales, pero no fue clínicamente significativo. Esto le llevó a la conclusión de que no hubo diferencia significativa en la presión sanguínea entre la alfaxalona y la ketamina. Leece et al. (2009) tampoco reportó cambios en la FC después de la administración de alfaxalona. Maney & Dzikiti, (2020), por otro lado, mencionan que hubo ligeros cambios en las variables cardiopulmonares y a pesar de haber utilizado xilacina como premedicación conjuntamente de lidocaína infiltrada a nivel testicular en burros sometidos a castración, la FC y FR aumentaron por la estimulación, pero la PAM se mantuvo en rangos aceptables.

En otra investigación de Maney et al., (2018), donde se utilizó xilacina como premedicación, mencionaron que no existieron cambios en la FC, pero que la PAM aumentó después de la inducción, seguida por una disminución. Tokushige et al., (2018) utilizaron medetomidina y midazolam como premedicación y una infusión de alfaxalona y medetomidina a la par de sevoflurano. Ellos mencionaron que reducir la dosis de sevoflurano puede promover estabilidad cardiovascular y cuidado perianestésico. En este estudio no existieron cambios significativos en la FC ni en la PAM, ya que siempre se mantuvo entre 60 y 80 mmHg durante el procedimiento. Wakuno et al., (2017) combinaron el sevoflurano con una infusión de alfaxalona y medetomidina en una cirugía ortopédica de larga duración, donde la FC y la MAP se mantuvieron estables en todo el procedimiento y mencionaron que esta infusión redujo el requerimiento de sevoflurano por el potente efecto de la alfaxalona, minimizando el riesgo de una depresión cardiovascular por la disminución de este anestésico inhalatorio. Granados et al. (2012) reportó en un estudio realizado en ovejas que una infusión de alfaxalona redujo el requerimiento de desflurano en un 22%. Por otro lado, Jones et al., (2019) realizaron una TIVA con alfaxalona, remifentanilo y dexmedetomidina, concluyen que no proporcionó un mejor estado hemodinámico en comparación con la anestesia por inhalación.

Deutsch et al., (2017) compararon el efecto de la alfaxalona suministrada en bolos vs infusión, utilizando detomidina y butorfanol como pre medicación, donde concluyen que provee una analgesia adecuada durante 40 minutos en ponys sometidos a castración. Cabe recalcar que los animales recibieron una dosis de fenilbutazona y se infiltró mepivacaína en los testículos. La FC y la presión sanguínea se mantuvieron estables en ambos grupos (el que recibió bolos y el que recibió infusión), sin embargo, se detectó un aumento de la FC una vez finalizado el bolo de infusión de alfaxalona antes de empezar la cirugía. Goodwin et al., (2019) al utilizar acepromacina y xilacina como premedicación en una anestesia total intravenosa de alfaxalona, describió un aumento de la FC durante la infusión, pero la PAM se mantuvo arriba de 70 mmHg sin necesidad de administrar simpaticomiméticos. Es necesario mantener esa presión arterial para evitar miopatías postoperatorias en los pacientes anestesiados.

Ohmura et al., (2016) quienes compararon los efectos cardiorespiratorios y anestésicos de la alfaxalona, butorfanol y medetomidina, mencionaron que la FC se mantuvo estable y que la presión arterial tendió a ser relativamente alta, pero que los animales no fueron clínicamente hipertensos. Mencionaron también que la presión arterial fue 20 mmHg más alta que en otro estudio realizado en caballos australianos que se los mantuvo con una infusión de alfaxalona y medetomidina. Los caballos de ese estudio tienen una diferencia de peso con los Purasangre, lo que les llevó a concluir que la diferencia de peso puede afectar el metabolismo del fármaco. La estimulación eléctrica realizada no es un factor que influye en la presión arterial, sin embargo, la medetomidina al causar un aumento de la resistencia vascular periférica pudo contribuir a valores más altos de presión arterial en este artículo (Ohmura et al., 2016).

Aoki et al., (2017) realizaron un estudio comparativo de una TIVA entre propofol, guaifenesin, medetomidina y alfaxalona, guaifenesin, medetomidina, donde notaron que se mantuvo una FC y MAP estable en ambos grupos, a pesar de que se redujeron los latidos por minuto en comparación con los valores basales. Goodwin et al., (2012) mencionaron que no utilizaron

alfa 2 agonistas como la xilacina, porque reduce la FC en potros en un 20 – 30%, por otro lado, el butorfanol no produce cambios en la FC en el tiempo y al mismo tiempo produce analgesia y sedación. En cuanto a las benzodiazepinas, se menciona que fueron excluidas del régimen de premedicación, ya que realizan una interacción farmacodinámica con los esteroides neuroactivos como lo es la alfaxalona.

Tanto en adultos como en potros, la alfaxalona no provocó cambios significativos en la FC ni inconvenientes en el electrocardiograma como arritmias y bradicardia (Goodwin et al., 2012). En otro estudio donde se evalúa la farmacocinética y la farmacodinámica de la alfaxalona a 1 y 2 mg/kg en caballos jóvenes pre medicados con medetomidina y midazolam, mencionan que utilizar dicha premedicación provee mejor sedación sin depresión cardiovascular y respiratoria al combinarse una benzodiazepina, conjuntamente de un alfa 2 agonista. La MAP de los caballos anestesiados se mantuvo en niveles clínicamente aceptables incluso en la dosis más alta, sin embargo, se reportó una significativa disminución de la FC después de la administración de la medetomidina, por lo que estas disminuciones a lo largo del procedimiento podrían haber sido causadas por este fármaco y no por la alfaxalona en sí (Wakuno et al., 2019). Algo similar reportaron en un estudio de Wakuno et al., (2016), en el que comparan la alfaxalona, ketamina y tiopental para inducir anestesia, después de una premedicación con medetomidina y midazolam. Informaron una significativa disminución en la FC después de la pre medicación y durante la anestesia en caballos inducidos con alfaxalona y ketamina, pero que los 3 fármacos no mostraron diferencias significativas en sus efectos cardiovasculares, principalmente, en la presión arterial. Jones et al., (2019) en su artículo donde realizaron un TIVA con alfaxalona, dexmedetomidina y remifentanilo en potros sometidos a una cirugía abdominal, mencionaron que por el estímulo se incrementó la MAP, pero la FC se mantuvo estable.

En cuanto a la frecuencia respiratoria (FR), varias fuentes mencionaron una disminución de los ciclos respiratorios. Goodwin et al., (2012) quienes realizaron una TIVA de medetomidina y alfaxalona, reportaron que las infusiones de medetomidina demostraron causar depresión respiratoria en ponys y un aumento en la PaCO₂. En otro estudio en potros neonatos premedicados con butorfanol y anestesiados con alfaxalona, existió depresión respiratoria e hipoxemia, pues los valores de la PaO₂ fueron menores a 60 mmHg. Algunos caballos tuvieron periodos de bradipnea e hipercapnia sin presentar hipoxemia. Pearson et. al., (2006) mencionaron que existió una mayor depresión respiratoria y un aumento significativo de la PaCO₂ después de la inducción de la anestesia en caballos que recibieron alfaxalona en comparación con ketamina. A pesar de ello, hay factores como la recumbencia lateral asociada a los procedimientos que puede llevar a un desajuste entre la ventilación y perfusión, una fracción inspirada de oxígeno inadecuada, una insuflación traqueal con oxígeno insuficiente o que el animal este respirando únicamente aire atmosférico (Goodwin et al., 2012), como ocurre en el estudio de Keates et al., (2012), que mencionaron que la depresión respiratoria puede ser por estos factores más que por las drogas administradas, que fueron xilacina, guaifenesin y alfaxalona. La PaCO₂ en ese estudio indicó una moderada depresión respiratoria con un valor de 51 mmHg como el más alto.

En cambio, en el estudio de Klöppel & Leece, (2011) donde compararon la ketamina y la alfaxalona para inducción y mantenimiento anestésico, no se reportaron cambios en la FR en ningún grupo, sin embargo, se encontraron valores más altos en la PaCO₂ después de la inducción con alfaxalona, sugiriendo una mayor depresión respiratoria después de este fármaco. Esto difiere de lo encontrado por Leece et al., (2009), quienes reportaron una FR aumentada después de la inducción con alfaxalona al igual que en el artículo de Maney & Dzikiti, (2020) que reportaron un aumento en la FR por la estimulación quirúrgica en burros sometidos a castración. Igualmente, mencionaron que por el conocido riesgo de hipoxemia, se

colocó oxígeno intranasal a los pacientes a 3 L minuto⁻¹, pero esto no evitó un Spo₂ bajo en dos animales. En el estudio de Maney et al., (2018) mencionaron que no existieron cambios en la FR ni en la PaCO₂, pero si hubo una significativa disminución de la PaO₂. Es posible que estos resultados fueron secundarios a un desajuste entre la ventilación y la perfusión, ya que no encontraron evidencia que sugiera que la alfaxalona disminuya esta constante. En el estudio de Goodwin et al., (2011) evidenciaron depresión respiratoria (8 ciclos por minuto) con baja saturación de hemoglobina. Tokushige et al., (2018) mencionaron que la FR se mantuvo estable, al igual que en el artículo de Deutsch et al., (2017), pues ningún pony presentó apnea a pesar de que la FR disminuyó ligeramente después de la inducción de la anestesia. Los animales presentaron hipoventilación y baja SpO₂% posiblemente porque respiraban aire ambiental más que por los fármacos suministrados. Goodwin et al., (2019) mencionaron que 6 de los 8 caballos presentaron apnea, requirieron ventilación mecánica y que la depresión respiratoria fue evidente en la mayoría del periodo anestésico. La PaO₂ se mantuvo bien, pero se esperaban mayores niveles al haber proporcionado a los animales oxígeno, así que se atribuye este suceso a la hipoventilación, la recumbencia y el desajuste entre ventilación y perfusión.

En el artículo de Ohmura et al., (2016) evidenciaron depresión respiratoria durante el mantenimiento de la anestesia y esta ocasionó el nivel bajo de PaO₂ y alto de PaCO₂, además, dos caballos no ventilaron por periodos de 1 – 3 minutos. Aoki et al., (2017) mencionaron que tanto el propofol como la alfaxalona son conocidos por causar apnea cuando se usa en dosis altas. Tanto en el TIVA de propofol – guaifenesin – medetomidina, como el de alfaxalona – guaifenesin – medetomidina existió un aumento de la PaCO₂, pero en el TIVA PGM, los caballos demostraron una respiración Cheyne – Stokes con un aumento significativo de la FR. Por otro lado, los caballos de la TIVA AGM tenían una respiración profunda, lenta y estable, con una menor FR. Esto demostró la insuficiente profundidad anestésica de los pacientes del

grupo PGM. Goodwin, Keates, Pasloske, et al., (2012) en su estudio mencionaron que a pesar de que la FR disminuyó después de la inducción de la anestesia, no se reportó apnea, pero sí hipoxemia en los potros, con un nivel disminuido de PaO₂ y ligera hipercapnia. Cabe recalcar que no suministraron oxígeno previo a la inducción de la anestesia. La hipoxemia, hipotensión, distribución ácido base, obstrucción de las vías aéreas y el edema pulmonar son factores que prolongan el tiempo de recuperación del paciente équido. En las dosis a 1 y 2 mg/kg de alfaxalona, el tiempo de recuperación fue largo y es posible que sea por la hipoxemia provocada durante el procedimiento anestésico (Wakuno et al., 2019). En el artículo de Wakuno et al., (2016) mencionaron que un caballo inducido con ketamina y otro inducido con tiopental, presentaron un patrón respiratorio anormal, en cambio en todos los caballos inducidos con alfaxalona se mantuvo un ritmo respiratorio constante. En los 3 anestésicos se mantuvo un valor de PaCO₂ aproximadamente de 50 mmHg, pero en PaO₂ los valores se vieron disminuidos en comparación con los valores normales de caballos respirando aire atmosférico.

Calidad anestésica

En el estudio de Goodwin et al., (2012) las recuperaciones de la anestesia general en los caballos fueron de buenas a excelentes y le atribuyeron a la combinación de alfaxalona y medetomidina en la infusión. Keates et al., (2012) mencionaron que los temblores musculares fueron más frecuentes después del uso de la alfaxalona que de la ketamina. Klöppel & Leece, (2011) mencionaron que tanto los ponys que recibieron ketamina como alfaxalona, les tomó una cantidad similar de intentos para levantarse, pero que todos los pacientes salieron del establo inmediatamente después de la recuperación sin problemas. Pearson et. al (2006) encontraron que el tiempo necesario para lograr una ataxia mínima fue mayor en caballos que recibieron alfaxalona y que mostraron mayor rigidez y temblores en las extremidades anteriores que los caballos que recibieron ketamina.

Maney & Dzikiti, (2020) en su estudio en burros jóvenes, comprobaron que la inducción con alfaxalona después de xilacina, fue rápida y suave en la mayoría de pacientes. El tiempo en el que se colocaron en recumbencia después de suministrarles alfaxalona fue de 20 segundos, menos que en burros adultos y que en caballos. Sin embargo, un paciente presentó una significativa excitación y otro, rigidez con tremores musculares después de la inducción. La recuperación fue rápida y suave, pero un animal demostró un gran nivel de excitación. El tiempo en que se pusieron de pie, igual fue menor que en burros adultos y en caballos. Maney et al., (2018), al igual que en su anterior estudio, demostraron que el tiempo hacia la recumbencia lateral es menor en burros que recibieron alfaxalona en comparación con ketamina, a pesar de que los dos resultaron en una buena inducción, sin embargo, el tiempo de recuperación después de la alfaxalona fue mayor. Las calificaciones en la recuperación fueron más pobres en los animales que se les suministró alfaxalona, lo que les lleva a concluir que la ketamina es preferida por encima de la alfaxalona por la importancia de una recuperación suave y rápida. Goodwin et al., (2011) también corroboraron que la inducción con alfaxalona es suave, además de que los animales alcanzaron el decúbito lateral con poca o nada de rigidez muscular o manoteo. La recuperación de la anestesia fue satisfactoria. Un caballo que se presentó nervioso tuvo una baja calificación en la inducción, pero se levantó calmado y en el primer intento. No se observó agitación, espasmos musculares ni hipersensibilidad en el momento de la recuperación. En ensayos preliminares, encontraron que la premedicación con romifidina, seguida de la inducción con alfaxalona provocó inducciones descontroladas y los animales se encontraron excitados, lo que recomienda la adición de un relajante muscular de acción central como el guaifenesin en el protocolo anestésico (Goodwin et al., 2011).

Tokushige et al., (2018) mencionaron que la recuperación fue clínicamente aceptable, sin embargo, 5 de 25 caballos presentaron excitación al intentar ponerse de pie. Una de las preocupaciones al realizar infusiones de alfaxalona para mantenimiento de la anestesia, es que

puede ocurrir una acumulación de los metabolitos activos del fármaco, que da lugar a recuperaciones descontroladas, prolongadas y potencialmente atáxicas. En el artículo de Deutsch et al., (2017) afirmaron que tanto la inducción como la recuperación fue de buena a excelente. En algunos ponys se observaron espasmos, manoteo e hiperestesia después de la inducción y en la recuperación, que puede ser debido a una falta de relajación muscular. La calificación de la recuperación fue buena o excelente, excepto en 6 ponys, sin embargo, el tiempo que tardaron los animales en levantarse fue relativamente corto. Goodwin et al., (2019) mencionaron que colocar como premedicación acepromacina y xilacina, como inducción guaifenesin y alfaxalona y como mantenimiento una infusión de alfaxalona, resultó en una inducción suave, además de una buena preservación cardiovascular. Durante el procedimiento, realizaron una estimulación eléctrica a los animales para imitar un estímulo quirúrgico y todos se movieron en respuesta a ello en algún momento. Incluso, algunos caballos se movieron espontáneamente sin la estimulación. La recuperación fue satisfactoria, pues los pacientes se pusieron de pie sin problema y con pocos intentos, pero algunos exhibieron una forma de excitación del sistema nervioso central (remos, espasmos musculares, respuesta exagerada al ruido). Finalmente, mencionaron que no observaron esta excitación central cuando utilizaron dosis más pequeñas de alfaxalona en las infusiones (1,5 – 2 mg/kg/h).

Ohmura et al., (2016) afirmaron que, en un estudio previo, utilizaron medetomidina y butorfanol como premedicación, alfaxalona (1 mg/kg) para inducir anestesia y alfaxalona en infusión (2 mg/kg/h), conjuntamente de medetomidina y butorfanol para mantenimiento, pero estos no proporcionaron una buena inducción y anestesia profunda para prevenir movimiento por el estímulo eléctrico. En este estudio, añadieron midazolam y aumentaron la dosis de medetomidina, tanto en la premedicación como en el mantenimiento, para tener un mayor efecto de analgesia, sin embargo, causó depresión respiratoria y un tiempo de recuperación prolongado. Finalmente, mencionaron un tercer estudio donde utilizaron el mismo protocolo,

pero disminuyeron la dosis de alfaxalona a 1,5 mg/k/h, lo que resultó en una anestesia profunda y con tiempos de recuperación más cortos. Aoki et al., (2017) indicaron que la inducción a la anestesia fue suave y que se espera que con la combinación de guaifenesin a una dosis baja, la medetomidina y el butorfanol mejoren la calidad de inducción de la alfaxalona. En cambio, con el propofol, un animal presentó excitación con severos temores musculares y rigidez. En cuando a la recuperación, los caballos tuvieron un despertar suave y sin complicaciones.

La sedación con un alfa 2 adrenérgico durante la recuperación, previene movimientos tempranos y mejora la calidad de su recuperación (Aoki et al., 2017). En el artículo de Jones et al., (2019) afirmaron que la combinación de alfaxalona, dexmedetomidina y remifentanilo permitieron una laparotomía exitosa en potros, ya que la inducción fue suave y la intubación endotraqueal sencilla. Los pacientes no requirieron ninguna dosis extra de alfaxalona, pero los cambios hemodinámicos indicaron que podría haberse subido la dosis de uno de los fármacos en la infusión para reducir el impacto de estimulación nociva. Un potro en la recuperación exhibió espasmos musculares, manoteo en extremidades anteriores y movimientos de cabeza, por lo que, se le administró dexmedetomidina. A otro paciente le administraron atipamezol para antagonizar la dexmedetomidina y aun así tardó en levantarse, lo que indica que la acumulación de este alfa 2 adrenérgico no es el único responsable de que el animal permaneciera en decúbito lateral por más tiempo. En contraste, Wakuno et al., (2017) indicaron que el tiempo entre la finalización de la anestesia a ponerse de pie no fue prolongado, así que se consideró que la alfaxalona y la medetomidina se metabolizan rápidamente. Wakuno et al., (2019) indicaron que no existieron diferencias significativas en la calidad de inducción con alfaxalona a 1 y 2 mg/kg, sin embargo, 2 de los 7 caballos exhibieron ligera rigidez muscular y movimiento de las extremidades durante la transición a decúbito lateral, así que recomendaron la administración de guaifenesin previo a la alfaxalona. Además, afirmaron que la medetomidina puede inhibir los comportamientos desfavorables de la alfaxalona al impedir

una recuperación temprana hasta que la concentración plasmática de la alfaxalona disminuya lo suficiente. Leece et al., (2009) con su protocolo anestésico para castración, de romifidina y butorfanol como premedicación y alfaxalona y diazepam como inducción, demostraron que la inducción fue suave y controlada, además de que la relajación muscular fue excelente. La recuperación fue muy buena y rápida, con uno o dos intentos en ponerse de pie y con mínima ataxia. Wakuno et al., (2016) mencionaron que la inducción con ketamina en los 6 caballos de su estudio, fue muy buena, en cambio, 2 caballos que recibieron alfaxalona y 1 tiopental, exhibieron rigidez muscular y movimiento de las extremidades respectivamente, sin embargo, el tiempo de inducción a la anestesia fue mayor con la ketamina. En la recuperación, no existieron diferencias significativas entre estos 3 fármacos, pero, tardaron más en ponerse de pie los caballos que recibieron alfaxalona y tiopental.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la alfaxalona más reportados son la depresión respiratoria, periodos de apnea e hipoxia en la cuestión cardiovascular, que pueden estar relacionados a varios factores mencionados en la sección de la discusión de la farmacodinámica, sin embargo, es un patrón que se encontró en la mayoría de los artículos a pesar de que hayan suministrado una fuente de oxígeno. Al momento de la inducción y la recuperación, se mencionan efectos del SNC como: hiperestesia, excitación, manoteo, rigidez y temores musculares y ataxia. Tokushige et al., (2018) mencionan que los efectos adversos de la alfaxalona son al momento en que el animal intenta ponerse de pie. Maney & Dzikiti, (2020) hablan sobre la rigidez muscular y temores musculares leves, a pesar de haber suministrado relajantes musculares, Deutsch et al., (2017) por otro lado, no tuvo mayor inconveniente en los ponys a pesar de reportar unos leves espasmos y manoteos y aclara que a pesar de tener una puntuación excelente tanto en inducción como recuperación, no se pueden extrapolar estos valores a los caballos por su peso y las dificultades para su contención y apoyo, que pueden conducir a circunstancias perjudiciales.

“Planteamos la hipótesis de que los efectos del sistema nervioso central pueden estar relacionados con la plasticidad sináptica y la neuromodulación en el receptor GABAA y glicina.” (Goodwin et al., 2019)

Jones et al., (2019) describieron hipotermia, que en su mayoría se atribuyó a la dexmedetomidina por reducir el control termorregulador, la cavidad abdominal abierta y la relación entre el peso corporal y la grasa. Wakuno et al., (2017) afirman que la depresión respiratoria dependiente de la dosis que conduce a una hipoxemia grave, es el efecto adverso más indeseable que tiene este fármaco, ya que incluso aumenta el tiempo de recuperación del paciente. Con esto se concluye que la suplementación de oxígeno es muy necesaria.

Bolos vs infusión

Una de las preocupaciones cuando se utilizan infusiones de alfaxalona para mantenimiento de la anestesia, es que la acumulación de la droga o de sus metabolitos activos pueden ocasionar recuperaciones prolongadas y con un grado de ataxia potencialmente peligroso (Goodwin et al., 2012). Maney & Dzikiti, (2020) mencionan que la FC y PAM se mantienen en rangos aceptables tanto con una o múltiples dosis de inducción de alfaxalona como en infusión, ya sea de este fármaco solo o en combinación con otros. En el presente estudio, tanto la FC como la presión se encuentran en valores aceptables, sin embargo, el promedio de la FR en los artículos que utilizaron infusión, es significativamente más baja, al igual que la saturación de oxígeno. Goodwin, et al., (2011) afirma que los caballos han presentado hipoxemia con o sin oxígeno, en los caballos la alfaxalona disminuye la FR con mínimos aumentos en PaCO₂, por lo que se debe evaluar en más estudios si este fármaco es adecuado para esta especie en TIVA (Goodwin, et al., 2011). Goodwin et al, (2019) reporta que la alfaxalona administrada como infusión, resulta en apnea. Deutsch et al., (2017) en su artículo al comparar la alfaxalona en bolos vs infusión en castración, discuten que el grupo que recibió bolos requirieron más dosis de alfaxalona, al igual que el grupo de la infusión, pues 4 de 16 ponys requirieron de bolos

adicionales de alfaxalona, llevando a la conclusión de que la dosis de 2 mg/kg/h no fue suficiente. La administración intermitente de alfaxalona y la infusión proporcionaron un plano anestésico comparable, al igual que una FR y MAP bastante similares. Ningún animal sufrió de apnea, pero en ambos grupos la FR disminuyó significativamente después de la inducción. El tiempo en el que los animales se pusieron de pie una vez finalizado el procedimiento quirúrgico, fue mayor en el grupo que recibió infusión de alfaxalona, pero no se consideró clínicamente significativo. Finalmente, mencionan que la cantidad total de alfaxalona suministrada fue mayor cuando se suministró como infusión. Goodwin et al., (2019) sugiere que se puede usar la alfaxalona a 3mg/kg/h como único agente para mantener una TIVA durante 180 minutos en caballos, con un plano estable de anestesia y con mínimos cambios hemodinámicos. La calidad anestésica siempre se mantuvo de buena a excelente tanto en bolos como infusión y el tiempo en que el animal retoma sus actividades posterior a los procedimientos, varía según el tiempo en que estuvo bajo los efectos de la anestesia.

CONCLUSIONES

La alfaxalona es un anestésico recomendable tanto en bolos como en infusión para los équidos según sus efectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de calidad anestésica, al ser eliminado rápidamente del plasma del animal, no alterar los parámetros hemodinámicos con mayor significancia en el paciente y al presentar un buen puntaje tanto en la inducción como recuperación de la anestesia. Es importante tener en cuenta la importancia de la pre oxigenación y suministrar oxígeno al paciente a lo largo del procedimiento, además de manejar correctamente el dolor y colocar un buen relajante muscular en el régimen pre anestésico para evitar en lo posible sus efectos adversos. Se sugiere realizar estudios más específicos sobre cada parámetro en caballos, burros y ponys, además de buscar las diferencias se pueden encontrar si es un animal joven o adulto en la cuestión cardiovascular. Es importante enfocar un estudio completo al uso de la alfaxalona en infusión para procedimientos quirúrgicos complejos como artroscopias o cirugías de cólico. Una de las limitaciones del presente trabajo, es que hay numerosas variables que afectan la exactitud del mismo, ya que en unos artículos los valores se expresaban en media y otros en mediana, además de que se habla de los équidos en general de toda edad y peso. Estas son variables que pueden afectar los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y de calidad anestésica de la alfaxalona. En un estudio futuro se recomienda ser más específicos. Otra limitante fue que no se especificó la duración de cada uno de los procedimientos realizados, lo cual puede afectar en los valores de vida media del fármaco, aclaramiento plasmático, frecuencia respiratoria, entre otros. La alfaxalona es un anestésico que necesita ser más estudiado en la especie équida para lograr realizar un protocolo anestésico exitoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aoki, M., Wakuno, A., Kushiro, A., Mae, N., Kakizaki, M., Nagata, S., & Ohta, M. (2017). Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol-guaifenesin-medetomidine and alfaxalone-guaifenesin-medetomidine in Thoroughbred horses undergoing castration. *Journal of Veterinary Medical Science*, *79*(12), 2011–2018. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0658>
- Arenillas, M., & Gomez de Segura, I. A. (2018). Anaesthetic effects of alfaxalone administered intraperitoneally alone or combined with dexmedetomidine and fentanyl in the rat. *Laboratory Animals*, *52*(6), 588–598. <https://doi.org/10.1177/0023677218764214>
- Bennell, P. M., Whittem, T., & Tudor, E. (2019). A controlled randomized clinical trial to assess postoperative analgesia after thiopental–isoflurane anaesthesia or total intravenous anaesthesia with alfaxalone in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *42*(3), 268–277. <https://doi.org/10.1111/jvp.12740>
- Bradley, M. P., Doerning, C. M., Nowland, M. H., & Lester, P. A. (2019). Intramuscular Administration of Alfaxalone Alone and in Combination for Sedation and Anesthesia of Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *58*(2), 216–222. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000078>
- Christman, E., Ernstmeier, K., Gonyer, C., Teeter, J., & Zwicky, J. (2023). *Preface* (E. Christman & K. Ernstmeier, Eds.). www.ncbi.nlm.nih.gov; Chippewa Valley Technical College. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595004/>
- Deutsch, J., Ekiri, A. B., & Annemarie. (2017). Alfaxalone for maintenance of anaesthesia in ponies undergoing field castration: continuous infusion compared with intravenous boluses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.06.004>

- Due, A. (2023). What are side effects? *European Journal for Philosophy of Science*, 13(1).
<https://doi.org/10.1007/s13194-023-00519-8>
- Ferre PJ, Pasloske K, Whittam T et al. (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after administration at 2 and 10 mg/kg as an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 33, 229–236.
- Ganzberg, S. I., & Haas, D. A. (2017). General Anesthesia * *The authors wish to acknowledge the past contributions of Dr. John A. Yagiela to this chapter. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*, 2, 221–240.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39307-2.00015-1>
- Goodchild, C. S., Serrao, J. M., Sear, J. W., & Anderson, B. J. (2020). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Alfaxalone Administered as a Bolus Intravenous Injection of Phaxan in a Phase 1 Randomized Trial. *Anesthesia & Analgesia*, 130(3), 704–714. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004204>
- Goodwin, W. A., Keates, H. L., Pasloske, K., Pearson, M., Sauer, B., & Ranasinghe, M. G. (2011). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the injectable anaesthetic alfaxalone in the horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(5), 431–438.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00634.x>
- Goodwin, W. A., Keates, H. L., Pearson, M., & Pasloske, K. (2012). Alfaxalone and medetomidine intravenous infusion to maintain anaesthesia in colts undergoing field castration. *Equine Veterinary Journal*, 45(3), 315–319.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00645.x>
- Goodwin, W. A., Pasloske, K., Keates, H. L., Ranasinghe, M. G., Woldeyohannes, S., & Perkins, N. (2019). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(2), 188–199.
<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.047>
- Goodwin, W., Keates, H., Pasloske, K., Pearson, M., Sauer, B., & Ranasinghe, M. G. (2012). Plasma pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in neonatal foals after an intravenous bolus of alfaxalone following premedication with butorphanol

tartrate. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(5), 503–510.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00734.x>

Granados, M., Dominguez, J. M., Fernández Sarmiento, A., Funes, F. J., Morgaz, J., Navarrete, R., Carrillo, J. M., Rubio, M., Muñoz, P., Gómez de Segura, L. A., & Gomez Villamandos, R. (2012). Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep. *Vet. Rec*, 171(125).

Jones, T., Bracamonte, J. L., Ambros, B., & Duke-Novakovski, T. (2019). Total intravenous anesthesia with alfaxalone, dexmedetomidine and remifentanyl in healthy foals undergoing abdominal surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(3), 315–324. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.01.003>

Keates, H. L., Eps, A. W. van, & Pearson, M. R. (2012). Alfaxalone compared with ketamine for induction of anaesthesia in horses following xylazine and guaifenesin. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(6), 591–598. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00756.x>

Klöppel, H., & Leece, E. A. (2011). Comparison of ketamine and alfaxalone for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing castration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(1), 37–43. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00584.x>

Laurenza, C., Ansart, L., & Portier, K. (2020). Risk Factors of Anesthesia-Related Mortality and Morbidity in One Equine Hospital: A Retrospective Study on 1,161 Cases Undergoing Elective or Emergency Surgeries. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00514>

Leece, E. A., Girard, N. M., & Maddern, K. (2009). Alfaxalone in cyclodextrin for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing field castration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(5), 480–484. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00479.x>

- Mama, K. R., Steffey, E., & Pascoe, P. J. (1995). Evaluation of Propofol as a General Anesthetic for Horses. *Veterinary Surgery*, *24*(2), 188–194.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1995.tb01317.x>
- Maney, J. K., Durham, H. E., Goucher, K. P., & Little, E. L. (2018). Induction of anesthesia and recovery in donkeys sedated with xylazine: a comparison of midazolam–alfaxalone and midazolam–ketamine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *45*(4), 539–544. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.03.006>
- Maney, J. K., & Dzikiti, B. T. (2020). Evaluation of xylazine–alfaxalone anesthesia for field castration in donkey foals. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *47*(4), 547–551.
<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.03.001>
- Molly Varga Smith. (2023). Anesthesia and Analgesia. *Textbook of Rabbit Medicine*, 138–155. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-8403-4.00004-1>
- Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K., & Whitem, T. (2009). The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *36*(1), 42–54.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00428.x>
- Navarro, K. L., Huss, M., Smith, J. C., Sharp, P., Marx, J. O., & Pacharinsak, C. (2021). Mouse Anesthesia: The Art and Science. *ILAR Journal*, *62*(1-2).
<https://doi.org/10.1093/ilar/ilab016>
- Norman WM, Court MH, Greenblatt DJ (1997) Age-related changes in the pharmacokinetic disposition of diazepam in foals. *Am J Vet Res* *58*, 878–880.
- Ohmura, H., Okano, A., Mukai, K., Fukuda, K., & Takahashi, T. (2016). Cardiorespiratory and anesthetic effects of combined alfaxalone, butorphanol, and medetomidine in Thoroughbred horses. *Journal of Equine Science*, *27*(1), 7–11.
<https://doi.org/10.1294/jes.27.7>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson,

- E., McDonald, S., & McGuinness, L. A. (2021). The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal*, 372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pasloske, K., Sauer, B., Perkins, N. and Whittam, T. (2009) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32,510-513.
- Pearson , M., Keates , H., & Van Eps, A. (2006). A comparison between alfaxalone in cyclodextrin and ketamine for induction of anaesthesia in horses. *Proceedings of the 9th World Congress of Veterinary Anaesthesiology, Santos, Brazil*, 152.
- Portier, K., & Ida, K. K. (2020). Editorial: Anesthetic Risk and Complications in Veterinary Medicine. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00397>
- Tokushige, H., Kushiro, A., Okano, A., Maeda, T., Ito, H., Wakuno, A., Nagata, S., & Ohta, M. (2018). Clinical evaluation of constant rate infusion of alfaxalone–medetomidine combined with sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1). <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0406-4>
- Wakuno, A., Aoki, M., Kushiro, A., Mae, N., Kodaira, K., Maeda, T., Yamazaki, Y., & Ohta, M. (2016). Comparison of alfaxalone, ketamine and thiopental for anaesthetic induction and recovery in Thoroughbred horses premedicated with medetomidine and midazolam. *Equine Veterinary Journal*, 49(1), 94–98. <https://doi.org/10.1111/evj.12548>
- Wakuno, A., Aoki, M., Kushiro, A., Mae, N., Maeda, T., Yamazaki, Y., Minamijima, Y., Nagata, S., & Ohta, M. (2019). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous alfaxalone in young Thoroughbred horses premedicated with medetomidine and midazolam. *Veterinary Record*, 184(13), 411–411. <https://doi.org/10.1136/vr.105070>

Wakuno, A., Maeda, T., Kazumichi Kodaira, Kikuchi, T., & Ohta, M. (2017). Anesthetic management with sevoflurane combined with alfaxalone-medetomidine constant rate infusion in a Thoroughbred racehorse undergoing a long-time orthopedic surgery. *Journal of Equine Science*, *28*(3), 111–115.

<https://doi.org/10.1294/jes.28.111>

Whittem, T., Pasloske, K. S., Heit, M. C., & Ranasingue, M. G. (2008). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan® at clinical and supraclinical doses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *31*(6), 571–579.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00998.x>