

SEDACIÓN Y ANALGESIA CON BOLOS DE XILAZINA Y MORFINA EN INFUSIÓN CONTINUA EN UNA YEGUA CRIOLLA COLOMBIANA SOMETIDA A OVARIOECTOMÍA EN ESTACIÓN

D. A. Zuluaga¹, D. Duque¹, J. D. Ruiz^{1}, I. Ruiz¹, T. Escobar¹, M. C. Ochoa¹*

Artículo recibido: 16 de julio de 2012; aprobado: 8 de agosto de 2012

RESUMEN

En el acto quirúrgico la anestesia es un proceso que siempre conlleva riesgos. Un procedimiento común en equinos es realizar cirugías en estación para disminuir el riesgo de la anestesia general. Para los procedimientos anestésicos en estación en equinos se han utilizado las combinaciones de bolos de xilazina y anestesia local; sin embargo, la analgesia irregular y la marcada ataxia son complicaciones frecuentes. En el presente caso clínico se evaluó un protocolo de bolos de xilazina 0,6 mg/kg I.V. y morfina en infusión I.V. continua a 30 µg/kg/hora, con aplicación de anestesia local para la extracción de un tumor de células de la granulosa en una yegua. Durante el procedimiento quirúrgico se observó una buena analgesia, sedación moderada y ataxia leve, sin alteraciones cardiovasculares o respiratorias, lo que favoreció el procedimiento quirúrgico; solamente se observó un corto periodo de amotilidad intestinal el cual fue superado espontáneamente. La yegua se recuperó totalmente del procedimiento quirúrgico y presentó evidencia de estro en dos ocasiones dentro del año siguiente a la intervención. Los procedimientos anestésico y quirúrgico empleados en esta yegua fueron apropiados y la llevaron a su normalidad reproductiva.

Palabras clave: anestesia, analgesia, morfina, xilazina, ovariectomía.

SEDATION AND ANALGESIA WITH XYLAZINE BOLUS AND MORPHINE IN CONTINUOUS INFUSION IN A MARE STANDING SUBJECTED TO OVARIECTOMY: CASE REPORT

SUMMARY

Anesthesia is always a procedure that leads many risks in the surgical act. A common procedure in horses is to make standing surgeries to decrease the general anesthesia risks. For standing anesthetic procedures in horses there have been used combinations of xylazine bolus and local anesthesia; however, irregular analgesia and marked ataxia are frequent complications. In this clinical case it was evaluate a protocol of xilazine bolus 0,6 mg/kg I.V. and a constant rate infusion of morphine 30 µg/kg/h I.V., with

¹ Grupo Inca-CES, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES. Cl. 10A nro. 22-04, Medellín (Colombia).

* Autor para correspondencia: jdruiz@ces.edu.co

local anesthesia for the extraction of a granulosa cell tumor in one mare. In general, during the surgical procedure it was observed good analgesia, moderate sedation and slight ataxia, without cardiovascular or respiratory problems which favored the surgical procedure; it was observed only a short period without intestinal motility that returned to normality spontaneously. The mare recovered fully from the surgical procedure and presented evidence of estrus twice within one year after the intervention. The anesthetic and surgical procedures used in this case were appropriate and lead recovery of the normal reproductive behavior of this mare.

Key words: anesthesia, analgesia, morphine, xylazine, ovariectomy.

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos quirúrgicos en equinos en estación son frecuentes y requieren una profunda sedación y anestesia local (Embertson, 2006). La xilazina (un agonista α_2 adrenérgico) se emplea para sedar equinos durante cirugías en estación, proporciona un período corto de acción de 30 a 60 minutos (Bryant *et al.* 1991; Valverde 2010), mientras los efectos analgésicos duran la mitad que los efectos sedantes (Daunt and Steffey 2002). Los agonistas α_2 adrenérgicos pueden producir ataxia; sin embargo, estos efectos se pueden reducir si se combina con opioides, lo que a su vez puede mejorar o potenciar la analgesia y la sedación (Bryant *et al.* 1991; Daunt and Steffey 2002; England *et al.* 1992; Rohrbach *et al.* 2009).

Los efectos farmacológicos de los opioides en equinos son analgesia, sedación, excitación, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, disminución de la motilidad gastrointestinal, aumento en la actividad locomotora, leve incremento en la temperatura corporal y, en dosis crecientes, sueño profundo y coma (Clutton 2010; Muir 2010). Estos efectos se atribuyen a la activación de receptores de tipo μ localizados en la superficie (sustancia gelatinosa) del cuerno dorsal de la médula espinal los cuales, a su vez, se subdividen en dos subtipos, los receptores $\mu-1$ y $\mu-2$,

distribuyéndose a lo largo de toda la médula espinal, tanto sobre el sistema aferente que vehiculiza la información nociceptiva, como sobre el sistema eferente que la controla (Chaturvedi 2003).

Las combinaciones de agonistas α_2 y opioides son usadas con frecuencia para inducir neuroleptoanalgesia en equinos, en procedimientos como cirugía laparoscópica, laparotomía por el flanco, fracturas de huesos largos y cirugía de senos paranasales. Esta combinación de fármacos se caracteriza por disminución de la excitabilidad y control del dolor, resultante de los efectos aditivos o sinérgicos de los medicamentos (Solano *et al.* 2009; Yamashita *et al.* 2002; Yamashita *et al.* 2000).

El tumor de células de la granulosa (TCG) es la neoplasia ovárica más frecuente en las yeguas. Generalmente, el tumor es unilateral y, a la palpación, el ovario afectado se encuentra grande, ovalado y liso; suele inhibir la actividad del ovario sano por lo que éste se puede encontrar pequeño y duro (Chopin *et al.* 2002; McCue *et al.* 2006; Ricketts y Troedsson 2007). El tratamiento del TCG se realiza con la remoción quirúrgica del ovario afectado mediante laparotomía convencional por el flanco en estación o mediante cirugía laparoscópica en estación (Kummer *et al.* 2010; Ragle *et al.* 1996; Smith y Mair 2008). Este procedimiento

quirúrgico se lleva a cabo preferencialmente en estación y mediante procedimientos de neuroleptoanalgesia.

El presente caso clínico evalúa un protocolo de neuroleptoanalgesia y anestésico local para la extracción del TCG en una yegua en estación, tratada con xilazina en bolos vía intravenosa y con morfina administrada en infusión continua, incluyendo la anestesia local con lidocaína.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Anamnesis

Al centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia CES (Envigado, Antioquia), ingresó una yegua criolla colombiana de 14 años de edad, con un peso de 277 kg. En la historia clínica reproductiva se reportó que la yegua no presentó su ciclo reproductivo durante 4 años. Se le practicaron palpaciones rectales y se encontró el ovario derecho aumentado de tamaño, aproximadamente de 12 cm de diámetro y el ovario izquierdo de aproximadamente 3 cm. El animal estaba en pastoreo en praderas de kikuyo (*Pennisetum clandestinum*) y se le administraba alimento balanceado para equinos. El plan de vacunación incluía Encefalitis Equina e Influenza administradas 6 meses antes. No se reportaron tratamientos farmacológicos previos.

Examen clínico

La paciente se mostró alerta, con una condición corporal 5 de 9, las mucosas rosadas y húmedas, frecuencia cardiaca de 44 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm, motilidad intestinal normal y pulso digital negativo. En la evaluación reproductiva por palpación rectal se encontró el ovario derecho aumentado de tamaño.

Exámenes complementarios

Se realizó ultrasonografía transrectal del tracto reproductivo con una sonda lineal de 5.0 MHz que permitió observar una masa de aproximadamente 12 x 9 cm en el ovario derecho, mientras el tamaño del ovario izquierdo era de 2,7 x 2,0 cm.

Diagnóstico

En este caso la anamnesis y los exámenes clínico y ultrasonográfico, permitieron llegar a un diagnóstico presuntivo de TCG y dar la indicación quirúrgica de ovariectomía unilateral derecha.

Procedimiento anestésico

Previamente al procedimiento se realizó un hemograma completo y un perfil bioquímico, con resultados dentro de los rangos considerados normales para la especie equina. La yegua se dejó en ayuno de sólidos por 12 horas. Una hora antes de la cirugía se le administró penicilina G sódica (22.000 UI/kg I.V.), gentamicina (2,2 mg/kg I.V.) y flunixin meglumine (1,0 mg/kg I.V.) y luego de la cirugía se aplicó una dosis de 4,4 mg/kg de gentamicina, posteriormente cada 24 horas por 3 días se administró penicilina G sódica (22.000 UI/kg I.V.), gentamicina (6,6 mg/kg I.V.) y flunixin meglumine (1,0 mg/kg I.V.).

Al instaurar el protocolo analgésico y anestésico local en estación, primero se sedó con xilazina 0,6 mg/kg I.V.; a los 5 minutos se aplicó el primer bolo de morfina de 50 µg/kg I.V., 6 minutos después se inició la aplicación de anestesia local en toda la zona de la incisión con lidocaína al 2% con epinefrina y un volumen 40 ml. 10 minutos después del primer bolo, empezó la infusión continua de morfina a 30 µg/kg/hora I.V.; luego, se aplicaron dos

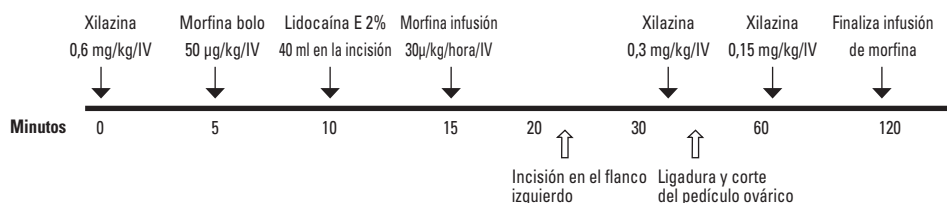


FIGURA 1. Línea de tiempo de los eventos anestésicos durante la ovariectomía para remoción de un tumor de células de la granulosa en una yegua criolla colombiana.

bolos adicionales de xilazina, el primero a 0,3 mg/kg I.V., 35 minutos después de la dosis inicial y el segundo de 0,15 mg/kg a 30 minutos después del segundo bolo. La infusión de morfina se suspendió al iniciar la sutura de pared muscular y piel. (Figura 1).

Monitoreo

Desde el comienzo del protocolo anestésico cada 5 minutos se registró la frecuencia cardíaca (FC) y la frecuencia respiratoria (FR) (Figura 2).

Se puede observar que en el momento de la manipulación ovárica (minutos 40 a 55) se aumentaron las frecuencias cardíaca y respiratoria como una manifestación clínica de dolor. Los grados de ataxia sedación y analgesia fueron evaluados mediante las clasificaciones propuestas por Bryant *et al.* (1991) y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Durante el procedimiento quirúrgico y anestésico se presentó una sedación moderada y una buena analgesia únicamente alterada en el momento de la manipulación ovárica (momento de mayor estímulo

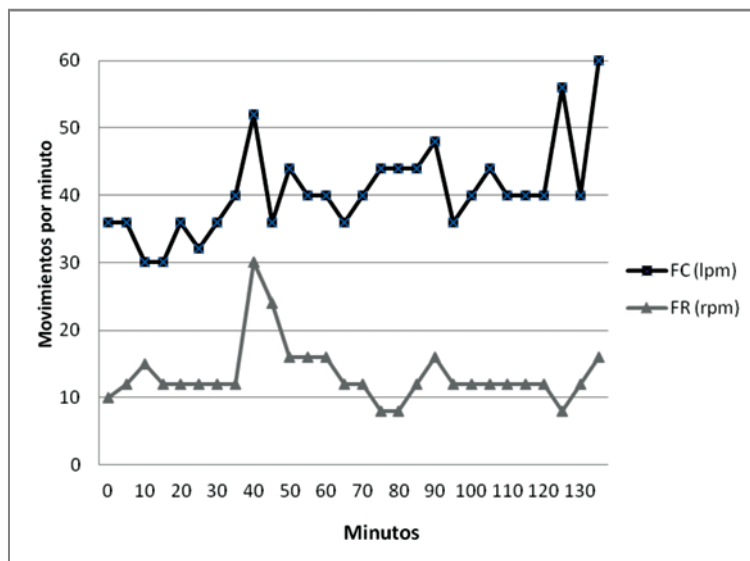


FIGURA 2. Frecuencias cardíaca y respiratoria durante la anestesia con xilazina y morfina en ovariectomía de yegua criolla colombiana.

TABLA 1. Valoración de la sedación, analgesia y ataxia durante la anestesia con xilazina y morfina durante ovariectomía en estación en una yegua criolla colombiana.

Variable	Tiempo (Minutos)													
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sedación	0	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Analgesia	0	1	2	3	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3
Ataxia	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Convenciones. 0: no existe; 1: leve; 2: moderada; 3: marcada. Según (Bryant *et al.* 1991).

doloroso). En cuanto a la ataxia, el animal presentó una inestabilidad leve, la cual favoreció el procedimiento quirúrgico ampliamente.

Procedimiento quirúrgico

La resección del ovario afectado se realizó mediante una incisión vertical en la fosa paralumbar derecha; se continuó con disección roma de los músculos oblicuo abdominal externo, interno y el transverso abdominal, se incidió el peritoneo hasta llegar al ovario derecho, el cual se exteriorizó cuidadosamente. Posteriormente se

realizó transfixión en el pedículo ovárico seccionándolo gradualmente hasta extraer el ovario (Figura 3). Una vez terminada la sutura se revisó que el pedículo no presentara hemorragia. Luego se suturó el peritoneo con Vicryl 0, las capas musculares con un patrón simple continuo y finalmente se suturó la piel con polipropilene 0 usando el mismo tipo de sutura anteriormente descrito (Embertson, 2006).

Examen histopatológico

A la observación microscópica del tumor ovárico extraído se evidenció una

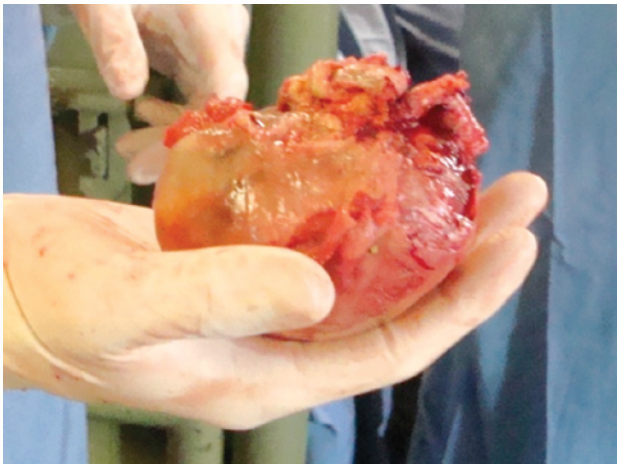


FIGURA 3. Ovario con tumor de células de la granulosa extraído de una yegua criolla colombiana.

formación neoplásica bien delimitada por una cápsula conectiva densa; hacia el centro se observaron abundantes estructuras quísticas rodeadas por tejido conectivo con grado variable de vascularización y tapizadas por células dispuestas en estratos, con citoplasmas claros, mal delimitados y núcleos ovales de morfología homogénea. (Figura 4).

Diagnóstico: neoplasia ovárica de células de la granulosa.

Se llevaron a cabo pruebas para la medición del cortisol antes de la cirugía, post incisión (cuando se realiza el mayor estímulo doloroso), al finalizar el procedimiento, una hora después, 6 horas después y 12 horas después del mayor estímulo doloroso. Los análisis del cortisol se realizaron principalmente para evaluar el grado de estrés en que se podía encontrar el animal ante los estímulos dolorosos realizados en el procedimiento (Tabla 2).

Los valores de cortisol plasmático antes de la cirugía, y dos minutos posteriores a la incisión del abordaje a abdomen, estuvieron dentro del rango considerado normal para la especie. Luego de 30 minutos posteriores a la incisión y hasta la seis horas, los valores de cortisol estuvieron por encima de los valores de referencia (55-165

nmol/L) (Place *et al.* 2010) y retornando a valores normales aproximadamente a las 12 horas post incisión.

Para analizar los posibles efectos del protocolo anestésico sobre el tracto gastrointestinal se realizó registro de la motilidad intestinal mediante ultrasonido y auscultación, antes y luego de finalizar la cirugía y cada dos horas post-quirúrgicas, hasta las 12 horas post cirugía (Tabla 3).

Existió una coincidencia significativa de la evaluación de la motilidad intestinal por los dos métodos empleados y se encontró que la paciente presentó amotilidad alrededor de las 4 horas después de iniciado el protocolo anestésico, pero este fenómeno fue transitorio, pues recuperó su motilidad intestinal a las 6 horas de iniciado el protocolo anestésico (150 minutos de finalizado el protocolo anestésico).

En los días posteriores al protocolo anestésico y la cirugía, la paciente se encontró estable, con las constantes fisiológicas dentro de los rangos considerados normales para la especie.

Un año después se reportó que había presentado en dos ocasiones signos de receptividad al macho; sin embargo, no se le ha realizado un seguimiento reproductivo para preñez.

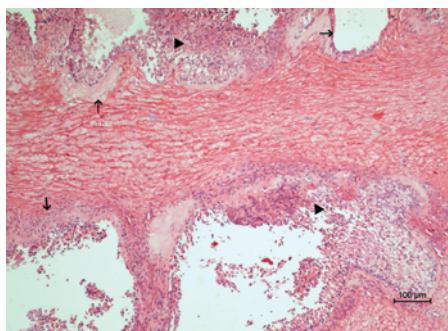


FIGURA 4. Muestra histopatológica (H-E) del tumor de células de la granulosa extraído de una yegua criolla colombiana. Se observa neoplasia constituida por múltiples quistes que varían en forma y tamaño (flechas) revestidos de capas de células de la granulosa, que se distribuyen formando empalizada (cabezas de flecha).

TABLA 2. Valores de cortisol sanguíneo antes, durante y después de la anestesia con xilazina y morfina en ovariectomía en una yegua criolla colombiana.

Cortisol	Valor (nmol/L)
30 minutos antes de la cirugía	130,8
2 minutos post incisión	83,35
30 minutos post incisión	166,42
1 hora post incisión	299,73
6 horas post incisión	261,37
12 horas post incisión	157,04

TABLA 3. Evaluación de la motilidad intestinal antes, durante y después de la anestesia con xilazina y morfina en ovariectomía en yegua criolla colombiana.

Tiempo (minutos)	0	12	24	36	48	60	72
		0	0	0	0	0	0
Por ultrasonido	++	+	—	++	++	++	++
Por auscultación	++	+	—	++	++	++	++

Amotil (-), hipomotil (+), normomotil (++), hiperomotil (+++).

DISCUSIÓN

La anestesia general en equinos implica un elevado riesgo de mortalidad cuando es comparada con la anestesia en humanos y en pequeños animales; riesgo comúnmente relacionado con la alta frecuencia de complicaciones debidas a la depresión cardiovascular asociada al uso de anestésicos inhalados (Johnston *et al.* 1995) y a la presión de las vísceras abdominales sobre la ventilación en el caballo en recumbencia (Hendrickson 2008), es por esto que varios procedimientos quirúrgicos en equinos, como el caso de las ovariectomías, son comúnmente realizados en estación bajo sedación y analgesia. Se ha demostrado que este tipo de manejo anestésico minimiza los riesgos de morbilidad y mortalidad asociados a la anestesia general, especialmente para cierta clase de cirugías, por

ejemplo la cirugía laparoscópica (Johnston *et al.* 1995).

En la práctica existen muchos fármacos y técnicas para tratar el dolor en equinos los cuales poseen distintos mecanismos de acción. En muchos casos, algunos medicamentos pueden ser administrados simultáneamente por distintas vías para alcanzar determinados efectos deseados y complementar sus propiedades anestésicas y analgésicas como en el caso de las combinaciones de opioides y agonistas α_2 (Solano *et al.* 2009). Los agonistas α_2 y los opioides son los medicamentos de mayor uso para inducir neuroleptoanalgesia en caballos. La xilazina o la detomidina combinadas con butorfanol, morfina o buprenorfina han sido evaluados para una variedad de procedimientos quirúrgicos en estación (Daunt y Steffey 2002; Yamashita *et al.*

2002; Yamashita *et al.* 2000). En el caso clínico aquí presentado se realizó la mezcla de xilazina en bolos endovenosos y morfina con buenos resultados en la estabilidad clínica y anestésica.

La xilazina, en comparación con otros alfa 2 agonistas, es un medicamento de uso cotidiano, de bajo costo y fácil consecución, con efectos de sedación y analgesia reconocidos en la práctica clínica diaria. La morfina, a pesar de ser un medicamento de uso más restringido (Resolución 1478 de 2006 Minprotección), es de bajo valor comercial y se conocen bastantes aspectos, tanto positivos como negativos, de su aplicación sistémica en el equino; además, ha demostrado ser eficaz para el control del dolor (Clutton 2010). En el protocolo descrito en este caso clínico no se presentaron períodos de excitación durante el procedimiento quirúrgico, pues sólo se produjo un aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca cuando se realizó manipulación y ligadura del pedículo ovárico, siendo este el mayor estímulo doloroso durante la cirugía y por lo que se administró bolo de 0,3 mg/kg de xilazina intravenosa.

Algunas desventajas de la sedación en estación son la ataxia y la depresión profunda del SNC, resultantes de dosificaciones altas de los fármacos o la analgesia insuficiente, con algún grado de movimiento e incremento de los riesgos para el personal involucrado como resultado de baja dosis (Muir 2010). No se observaron en este caso, ya que la infusión continua de morfina permite hacer un mejor control del grado de sedación y analgesia evitando así efectos indeseables como excesiva ataxia, depresión respiratoria, excitación, piafar, tambaleo, vocalización, temores y espasmos musculares, sacudidas de cabeza.

Igualmente está reportado que con el uso de opioides en equinos existe una gran variación en las respuestas entre los diferentes individuos (Clutton 2010). Razón por la cual se precisa de dosificación exacta de los medicamentos para proveer una inmovilización confiable en estación, una adecuada duración de la acción del efecto, un grado constante de analgesia, mínima ataxia y el menor compromiso del sistema cardiorrespiratorio. Además la morfina puede ejercer un efecto constipativo en caballos sanos, disminuyendo la motilidad propulsiva y el contenido de humedad en el lumen del tracto gastrointestinal, pudiendo llegar a producir ileo paralítico y estreñimiento (Boscan *et al.* 2006; Clutton 2010). En el presente caso clínico, se presentó amotilidad 4 horas después del comienzo de la analgesia y durante dos horas, posteriormente recuperó la motilidad y no presentó en ningún momento signos de dolor asociados.

Los resultados de la medición clínica de la analgesia mostraron que, durante la mayor parte del tiempo anestésico, se produjo buena analgesia con sólo un momento de regular analgesia (minutos 40 a 55); sin embargo, las mediciones del cortisol permiten evidenciar que entre los 30 minutos y las 6 horas post incisión quirúrgica los valores de cortisol estuvieron por encima de los rangos normales (55-165 nmol/l) (Place *et al.* 2010), lo que indica que el procedimiento anestésico y quirúrgico produjo una elevación del cortisol, resultado de los estímulos dolorosos, lo que señala que la analgesia no fue tan profunda, sin embargo, el cortisol como indicador de analgesia durante cirugía en equinos todavía debe ser evaluado en el Caballo Criollo Colombiano.

El diagnóstico del TCG se realiza con base en la historia clínica (cambios

reproductivos y de comportamiento), palpación rectal y ultrasonografía. Lo más común en la ultrasonografía es encontrar múltiples quistes con apariencia de un “panal” (Ricketts y Troedsson 2007), tal como fue realizado el diagnóstico del presente caso. Otras formas de diagnóstico se establecen con el perfil hormonal y la testosterona sérica que se puede encontrar elevada en un 50–90% lo que se asocia con comportamiento agresivo. Los niveles de estrógenos también se pueden encontrar elevados por lo que se puede generar un estro constante, la progesterona casi siempre por debajo de 1 ng/ml, lo cual se debe a que la mayoría de la yeguas no ciclan (Ricketts y Troedsson 2007). Otras alternativas de diagnóstico incluyen la determinación de la hormona Anti-Müllerian (AMH por sus siglas en inglés), la cual se reporta aumentada en yeguas con tumor de células de la granulosa (Almeida *et al.* 2011; Ball *et al.* 2008). Después de la remoción quirúrgica, la yegua puede tardar de 8 meses a un año en volver a tener el ciclo reproductivo normal (Embertson 2006). La yegua del presente caso clínico reportó calor diez meses después de la cirugía, lo que confirma lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES

La utilización de bolos de xilazina y la infusión continua de morfina a dosis establecidas, condujeron a una sedación y analgesia adecuadas bajo condiciones cardiorrespiratorias estables para la realización de una ovariectomía en estación; no se apreciaron efectos adversos que pudieran afectar la vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Almeida J, Ball BA, Conley AJ, Place NJ, Liu IKM, Scholtz EL, Mathewson L, Stanley SD, Moeller BC. 2011. Biological and clinical significance of anti-Müllerian hormone determination in blood serum of the mare. *Theriogenology*. 76: 1393-1403.
2. Ball BA, Conley AJ, MacLaughlin DT, Grundy SA, Sabeur K, Liu IKM. 2008. Expression of anti-Müllerian hormone (AMH) in equine granulosa-cell tumors and in normal equine ovaries. *Theriogenology*. 70: 968-977.
3. Boscan P, van Hoogmoed LM, Farver TB, Snyder JR. 2006. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 67: 992-997.
4. Bryant CE, England G, Clarke KW. 1991. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *The Veterinary Record*. 129: 421-423.
5. Clutton RE. 2010. Opioid analgesia in horses. *The Veterinary Clinics of North America*. 26: 493-514.
6. Chaturvedi K. 2003. Opioid peptides, opioid receptors and mechanism of down regulation. *Indian Journal of Experimental Biology*. 41: 5-13.
7. Chopin JB, Chopin LK, Knott LM, de Kretser DM, Dowsett KF. 2002. Unusual ovarian activity in a mare preceding the development of an ovarian granulosa cell tumour. *Australian Veterinary Journal*. 80: 32-36.
8. Daunt DA, Steffey EP. 2002. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *The Veterinary Clinics of North America*. 18: 39-46, vi.
9. Embertson RM. 2006. Ovaries and uterus. En: Auer JA, Stick JA, editores. *Equine surgery*. St. Louis: Saunders Elsevier. p. 855-864.
10. England GC, Clarke KW, Goossens L. 1992. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 15: 194-201.
11. Hendrickson DA. 2008. Complications of laparoscopic surgery. *The Veterinary Clinics of North America*. 24: 557-571, viii.

12. Johnston GM, Taylor PM, Holmes MA, Wood JL. 1995. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Veterinary Journal*. 27: 193-200.
13. Kummer M, Theiss F, Jackson M, Furst A. 2010. Evaluation of a motorized morcellator for laparoscopic removal of granulosa-theca cell tumors in standing mares. *Veterinary Surgery*. 39: 649-653.
14. McCue PM, Roser JF, Munro CJ, Liu IKM, Lasley BL. 2006. Granulosa cell tumors of the equine ovary. *The Veterinary Clinics of North America* 22: 799-817.
15. Muir WW. 2010. Pain: mechanisms and management in horses. *The Veterinary Clinics of North America*. 26: 467-480.
16. Place NJ, McGowan CM, Lamb SV, Schanbacher BJ, McGowan T, Walsh DM. 2010. Seasonal variation in serum concentrations of selected metabolic hormones in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24: 650-654.
17. Ragle CA, Southwood LL, Hopper SA, Buote PL. 1996. Laparoscopic ovariectomy in two horses with granulosa cell tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 209: 1121-1124.
18. Ricketts S, Troedsson MHT. 2007. Fertility expectations and management for optimal fertility. En: *Current therapy in equine reproduction*. Samper JC, Pycok JF, McKinnon AO, editores. St. Louis (Missouri, EUA): Saunders Elsevier. p 53-69.
19. Rohrbach H, Korpivaara T, Schatzmann U, Spadavecchia C. 2009. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36: 384-395.
20. Smith LJ, Mair TS. 2008. Unilateral and bilateral laparoscopic ovariectomy of mares by electrocautery. *The Veterinary Record*. 163: 297-300.
21. Solano AM, Valverde A, Desrochers A, Nykamp S, Boure LP. 2009. Behavioural and cardio-respiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses. *Equine Veterinary Journal* 41: 153-159.
22. Valverde A. 2010. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *The Veterinary Clinics of North America*. 26: 515-532.
23. Yamashita K, Muir WW, Tsubakishita S, Abrahamson E, Lerch P, Hubbell JA, Bednarski RM, Skarda RT, Izumisawa Y, Kotani T. 2002. Clinical comparison of xylazine and medetomidine for premedication of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221: 1144-1149.
24. Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T, Muir WW. 2000. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 62: 1025-1032.