

## Los Analgésicos en Medicina Veterinaria. Parte III.

Mario Giorgi y Valentina Andreoni.

*Obiet. e Documenti Veterinari. Año XXX. Nº 4.2009.*

### **Alfa-2 Agonistas.**

Son ampliamente utilizados en el perro y en el gato (también en otras especies) por sus efectos sedantes, analgésicos y de ahorro de los anestésicos (Tranquilli y Benson, 1992). Están además dotados de muchos efectos fisiológicos. Originalmente se consideraba que los receptores alfa-2 eran distribuidos sólo a nivel presináptico, actuando como mecanismo de *feedback* negativo por la regulación de la liberación de la noradrenalina de las neuronas noradrenérgicas. Hoy se sabe que existen receptores alfa-2 sinápticos en varios tejidos, donde ejecutan muchos de los efectos de los alfa -2 agonistas. Los comúnmente empleados en el perro y en el gato están representados (dex) medetomidina, xilazina y romifidina (Paddlefor y Harvey, 1999). Difieren entre ellos en lo que consiste la selectividad por receptores alfa-2 (medetomidina, romifidina y xilazina), la farmacocinética y, naturalmente, la estructura química.

La medetomidina y la romifidina son imidazolinas, mientras que la xilazina, no. Algunos de los efectos de la medetomidina y de la romifidina son probablemente mediados por la imidazolina, antes bien que por receptores alfa-2 (Vainio, 1989).

### **Sistema nervioso central.**

En el encéfalo los alfa-2 agonistas inhiben la liberación de noradrenalina. El *locus ceruleus* es particularmente rico en alfa-2 receptores y está implicado en la regulación del sueño y la vigilia. Se piensa que el efecto sedativo/hipnótico de los alfa-2 agonistas se halla mediado en este nivel. Estos agentes además disminuyen el ansia, si bien, a dosis elevadas, la xilazina es capaz de causarla, gracias a un efecto sobre receptores alfa-1. Los alfa-2 agonistas reducen la cantidad de fármacos anestésicos hasta un 80% en el perro y 100% en la rata (Taylor, 1999). En el gato, en el único estudio disponible, se refiere una reducción del 27% de la concentración alveolar mínima del halotano, luego del suministro vía oral de 15µ/kg de dexmedetomidina .

Se entiende que el efecto de ahorro de los anestésicos sea mediado en la reducción de la liberación de noradrenalina, principalmente por parte del *locus ceruleus*.

La MAC está reducida a la medida máxima del 40%, cuando la transmisión noradrenérgica está totalmente abolida; es probable que estén comprometidos otros mecanismos.

Los alfa-2 agonistas son causa de analgesia. Este efecto está mediado por receptores del cuerno dorsal de la médula espinal y del tronco encefálico. Además pueden potenciar la analgesia inducida por opiáceos y la ketamina (Taylor, 1999). Cuando se emplean vía subaracnoidea, los alfa-2 agonistas y el midazolam, como la neoestigmina, la lidocaína o los antagonistas del NMDA producen antinocicepción sinérgica. La xilazina puede tener efectos analgésicos aglutinantes, debido a su interacción con los receptores alfa-1. Del punto de vista clínico, la analgesia de la medetomidina es más profunda y dura más que la inducida por la xilazina. Los alfa-2 agonistas inducen hipotermia por inhibición del mecanismo noradrenérgico central, responsable del control de la temperatura corpórea y por disminución de la actividad muscular.

### **Sistema cardiovascular.**

Cuando se administran por vía endovenosa los alfa-2 agonistas inducen una respuesta cardiovascular bifásica. Inicialmente la presión sanguínea aumenta, a causa de un incremento de la resistencia vascular sistémica. Luego disminuye por efecto de la caída de la frecuencia y acción cardíaca. La resistencia vascular sistémica permanece elevada y retorna a la normalidad según el fármaco y la dosis empleada. Luego la presión se mantiene dentro de límites normales o algo más baja de la norma.

Puede presentarse bradiarritmia (Golden y col., 1998). Los efectos cardiovasculares de los alfa-2 agonistas parecen ser dosis dependiente, aunque puede existir un efecto techo.

El aumento de la resistencia vascular sistémica es debido a la vasoconstricción en respuesta a la estimulación de los receptores alfa-2 sobre la musculatura lisa de los vasos. La bradicardia es únicamente debida a un reflujo de los baroreceptores y luego a la simpatolisis central.

Se ha sugerido que en la bradicardia se puede emplear la combinación con anticolinérgicos. Sin embargo, el empleo de estos últimos y los alfa-2 antagonistas provoca hipertensión y efectos indeseables sobre la función cardíaca (Golden y col., 1998). En consecuencia no es aconsejable. Los alfa-2 agonistas inducen una redistribución del flujo hemático. Se ha sostenido que los alfa-2 agonistas son causa de arritmia. No obstante, se ha demostrado que la dexmedetomidina aumenta el umbral de la arritmia inducida por la adrenalina a través de un efecto sobre los receptores de la imidazolina (Willigers y col., 2006).

### **Sistema respiratorio.**

En el perro y en el gato, los efectos de los alfa-2 agonistas sobre el sistema respiratorio,

son considerados mínimos (Shebuski y col., 1986). La frecuencia respiratoria puede disminuir, pero la ventilación se mantiene. Pueden potenciar la depresión respiratoria debida a otros agentes como los opiáceos, los anestésicos inhaladores, etc.

### **Sistema endócrino.**

Los alfa-2 agonistas inhiben el flujo simpático y modulan la respuesta de stress a la anestesia y a la cirugía. Además, provocan una inhibición directa de la liberación de insulina y, según la dosis, pueden causar hiperglicemia. Incrementan la hormona del crecimiento, que puede contribuir al efecto hiperglicémico, inhiben la secreción de ACTH y cortisol (Bugayski, 1984). Inhiben la liberación de ADH y eventualmente de aldosterona.

### **Sistema urinario.**

Los alfa-2 agonistas promueven la diuresis y la natriuresis. Inhiben la producción de ADH de la hipófisis, así como su acción sobre los túbulos renales. Inhiben la liberación de renina y aumentan la secreción de péptidos natriuréticos atriales. Pueden aumentar la velocidad de filtración glomerular (Strandhoy, 1985).

### **Sistema gastroentérico.**

Inducen una caída de la salivación, de la presión del esfínter gastroesofágico, de la motilidad del esófago, del estómago, y del intestino delgado y la secreción gástrica. Pueden promover la formación de úlceras. Inducen el vómito entre el 8 y 20 % de los perros, y casi el 40 al 100% de los gatos. A este propósito se utiliza a la xilazina en el gato (Nakamura y col., 1997).

### **Sangre.**

Los alfa.2 agonistas y la adrenalina estimulan la agregación plaquetaria. El efecto neto depende del equilibrio entre activación directa por parte de alfa-2 agonistas y agregación reducida debida a la caída de la concentración plasmática de adrenalina (Villeneuve y col., 1985).

### **Útero.**

Aumentan la intensidad de las contracciones uterinas. La perfusión del órgano y el aporte de oxígeno disminuyen, así como los valores de PO<sub>2</sub> y pH arterial, en la madre y en el feto. Atravesan la placenta, pero los fármacos con elevada liposolubilidad pueden permanecer parcialmente intraplacentarios, reduciendo la cantidad de principio activo que llega a la circulación fetal. No obstante, en las perras tratadas con alfa-2 agonistas, la frecuencia cardíaca del feto disminuye significativamente (Jedruch y col., 1989).

### **Ojos.**

Los alfa 2 agonistas causan midriasis en el gato y miosis en el perro. Los imidazolínicos disminuyen la presión intraocular, pero se ha señalado que en algunos perros, altas dosis

de medetomidina la aumentan (Verbruggen y col., 2000).

### **Varios.**

Los alfa-2 agonistas inhiben la lipólisis y pueden aumentar la mortalidad en el shock endotóxico. Son potentes inhibidores de escalofríos continuos.

### **Alfa-2 antagonistas.**

Los efectos de los alfa-2 agonistas pueden ser contrarrestados con los alfa-2 antagonistas. En el perro y en el gato, son ampliamente utilizados la yohimbina y el atipamezol. La primera cuando se administra por vía venosa, puede causar taquicardia, grave hipotensión y muerte.

El atipamezol es un antagonista altamente selectivo, más eficaz que la yohimbina. Aún cuando se ha afirmado que se adapta particularmente para atenuar los efectos de la medetomidina, se ha empleado con éxito para antagonizar otros alfa-2 agonistas. En perros tratados con medetomidina, la administración de atipamezol es seguida de una hipotensión transitoria. Este agente, por vía endovenosa, puede producir una excitación ruda, aún cuando se ha señalado que el atipamezol tiene una acción más prolongada que la de la medetomidina. A veces, en un animal sometido a la acción prolongada con el primero, se observa una reaparición de los efectos de la segunda.

### **Fármacos.**

#### **A) Medetomidina.**

Es el más potente agonista selectivo, disponible en veterinaria.

Se la emplea como sedante y/o analgésico y como preanestésico para examen diagnóstico en la pequeña cirugía y medicación.

Su asociación con la ketamina permite inducir anestesia de corta duración en perros, gatos, animales de laboratorio y exóticos. (Vaha-Vahe, 1989; Jalenka, 1989; Nevalainen y col., 1989). Asociado a opiáceos, puede producir sedación y analgesia de los dos fármacos simples (England y Clarke, 1989).

#### **Gato.**

Si bien provee una contribución analgésica no omisible, se emplea mucho en anestesia y sedación; normalmente no sola, por su efecto antidolorífico, a causa de la profunda sedación y depresión cardiovascular que puede acompañar su uso. Por esto sólo se reserva para pacientes sanos.

Un estudio ha evidenciado que en gatos, dos horas después de una ovario histerectomía, la administración de medetomidina, 15 µg/kg, al final de la intervención, produce mejor analgesia que el placebo. (Ansah y col., 2002).

En otro estudio, medetomidina/ketamina resultó mejor que acepromazina/tiopentane/halotano. (Slingsby y col., 1998). La administración oral tiene elevada absorción transmucosal en gatos fracturados. (Ansah y col. 1998; Grobe y Ramsay, 2000). La medetomidina produce efectos sistémicos de breve duración y no profundos. No hay estudio de la vía peridural en la especie felina. La dosis sugerida en gatos, como sedante, es de 10 a 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc iv y 40 a 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc y im. (Sinclair, 2002).

**Perro.**

Kuusela y col. (2000) estiman que dexmedetomidina (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) puede inducir una analgesia más larga que la medetomidina racémica, (40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). El efecto analgésico se verifica cuando se consiguen concentraciones plasmáticas de 1-5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . (Salonen, 1992)

*Continuará...*

*Adaptado y traducido por E.G.Morini*

---