



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

FARMACOLOGÍA CLÍNICA VETERINARIA
DEL SISTEMA NERVIOSO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

AURORA STHEPANI HERNÁNDEZ AVALOS

Asesor: M en C. Ismael Hernández Ávalos

Coasesor: Dr. José Gabriel Ruiz Cervantes



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios

Por el inmenso amor que me tiene, ya que me dio la vida, una familia maravillosa, amigos fabulosos y el amor de mi vida. Señor gracias, porque siempre estas a mi lado, por no dejar que me rinda y por haberme permitido llegar al final de este camino.

Tú Señor, sabes bien lo que yo tengo guardado en mi interior, todo aquello que me aturde, lo que no puedo olvidar esas cosas que no me dejan caminar.

Tú señor, hasta hoy me has seguido en cada paso de mi vida y me has dado grandes cosas que no puedo olvidar, los momentos que en mi vida quedarán.

A mis padres

Bernarda y Francisco; se que están orgullosos de mí, porque hubo un momento en el que me vieron caer y pensaron que no llegaría tan lejos, aun así no me dieron la espalda y siguieron apoyándome. Ahora, gracias a su amor, confianza y comprensión, por fin estoy terminando la etapa más importante de mi vida. Gracias, por todo esto y más... LOS AMO.

A mi hermana y cuñado

Dulce y Pablo; son un ejemplo a seguir ya que a pesar de las pruebas tan difíciles que se les han presentado no sean dado por vencidos. Gracias, porque aunque hemos tenido diferencias, siempre me han dado su apoyo incondicionalmente y están al pendiente de mí... LOS QUIERO MUCHO.

A mi sobrina

Monse; desde el primer día que la vi, supe que mi vida iba a dar un giro de 180°, pero no me importo ya que ella ha sido una de las razones más importante para querer superarme. Muchas gracias, pequeña... TE QUIERO MUCHO.

Al amor

Victor; son tantas las razones por las cuales te tengo que agradecer, pero en este momento lo principal es decirte que en estos ocho años te convertiste en un pilar fundamental para mi vida. Gracias a eso estoy consiguiendo un logro importante que también es tuyo... TE AMO MI VIDA.

A mi asesor

Isma; por la confianza y apoyo que me brindaste durante toda este lapso, en el cual no solo fue un asesor, si no que se convirtió en un amigo. Gracias, por todos los consejos, regaños y palabras de aliento que me diste y mayormente porque estas ayudando a que mi sueño se vuelva realidad... TE QUIERO.

A mi coasesor

Dr. Gabriel; por brindarme su apoyo incondicional, confianza, conocimiento y tiempo, principalmente por sus consejos y palabras, que llegaron a reconfortarme en situaciones difíciles que se presentaron a lo largo de este proyecto... QUE DIOS LO BENDIGA Y PROTEJA.

A mi patroncita

Eli; a pesar de que no me conocías bien, permitiste que formara parte de tu equipo de trabajo y me brindaste tu confianza. Durante estos meses hemos pasado por situaciones alegres y tristes la cuales creo nos han unido un poco más. Gracias, conejito por ser una gran amiga... TE QUIERO.

A mis sinodales

MC. Enrique Flores Gasca, MVZ. Alejandro Sánchez Pacheco, MVZ. Omar Hernández Ramírez y MVZ. Solón Alfonso Zabre Santamaría, por su tiempo y paciencia que tuvieron para revisar mi trabajo, sus correcciones fueron de gran importancia para mejorarlo.

Aurora Sthepani

ÍNDICE.

	Página
1. Resumen.	1
2. Introducción.	2
3. Justificación.	5
4. Objetivos.	6
5. Materiales y Métodos.	7
6. Desarrollo.	8
6.1. Clasificación anatomofisiológica del sistema nervioso.	9
6.2. Sinapsis excitatoria e inhibitoria.	14
6.3. Neurotransmisores que influyen en el sistema nervioso.	24
6.4. Glosario de términos utilizados en anestesiología.	27
6.5. Generalidades sobre la anestesia.	30
6.6. Fases y planos de la anestesia.	34
6.7. Componentes fisiológicos de la anestesia.	40
6.8. Teorías sobre los mecanismos de acción de la anestesia.	41
6.9. Evaluación preanestésica.	44
6.10. Expediente Clínico Orientado a Problemas (ECOP).	50
6.11. Anestesia local (Analgesia local).	63
6.12. Anestésicos fijos.	89
6.13. Barbitúricos.	90
6.14. Anestésicos no barbitúricos.	102
6.15. Anestesia disociativa.	109
6.16. Anestésicos esteroidales.	118
6.17. Neuroleptoanalgesia.	123
6.18. Analgésicos narcóticos (opioides).	129
6.19. Anestésicos inhalados.	161
6.20. Tranquilizantes.	188
6.21. Anticonvulsivos.	219
6.22. Relajantes musculares.	238
6.23. Analgésicos no narcóticos (AINES).	257

6.24. Preanestésicos.	293
6.25. Estimulantes del sistema nervioso central.	322
6.26. Reanimación cardiopulmonar.	337
7. Resultados.	359
8. Discusión.	361
9. Conclusiones.	362
10. Literatura citada.	363

ÍNDICE DE CUADROS.

	Página
Cuadro 1. Principales neurotransmisores del SN.	24
Cuadro 2. Clasificación de los anestésicos.	32
Cuadro 3. Bloqueo de nervios, anestésico local a utilizar, dosis y usos terapéuticos.	81
Cuadro 4. Presentaciones comerciales de algunos anestésicos locales.	84
Cuadro 5. Combinación de Xilacina y Ketamina en algunas especies domésticas.	111
Cuadro 6. Protocolos de combinación de la Ketamina con tranquilizantes y opioides en pequeñas especies.	112
Cuadro 7. Dosificación de Ketamina en otras especies domésticas y silvestres.	112
Cuadro 8. Vías de administración y dosis terapéutica de la Tiletamina en perros y gatos.	115
Cuadro 9. Dosis y vía de administración en otras especies.	116
Cuadro 10. Dosificación del Gliceril Guayacol Éter en especies domésticas.	119
Cuadro 11. Dosis del Hidrato de Cloral administrado por vía oral en el caballo.	121
Cuadro 12. Efectos del Fentanilo, Droperidol y la combinación de ambos cuando son usados en el perro.	125
Cuadro 13. Combinaciones de neuroleptoanalgesia en pequeñas especies.	126
Cuadro 14. Mezclas de neuroleptoanalgesia aplicables a equinos.	128
Cuadro 15. Secuencia de aminoácidos de los POE.	131
Cuadro 16. Características de los diferentes receptores opioides.	138
Cuadro 17. Dosificación y duración de la analgesia de la Buprenorfina en el perro y el gato.	150
Cuadro 18. Dosificación de Buprenorfina en otras especies.	150
Cuadro 19. Dosificación del Tartrato de Butorfanol en medicina veterinaria.	152
Cuadro 20. Posología de la Naloxona en Medicina Veterinaria.	155
Cuadro 21. Dinámica de las concentraciones de anestésico inhalado en el organismo.	162
Cuadro 22. CAM de los diversos anestésicos inhalados utilizados en la práctica veterinaria.	163
Cuadro 23. Clasificación de los anestésicos inhalados.	164
	177

Cuadro 24.	Propiedades fisicoquímicas de los principales anestésicos inhalados usados en medicina veterinaria.	
Cuadro 25.	Parámetros promedio de constantes pulmonares en las diferentes especies domésticas.	178
Cuadro 26.	Clasificación de los tranquilizantes.	190
Cuadro 27.	Dosificación en las diferentes especies domésticas.	194
Cuadro 28.	Dosificación del clorhidrato de Propionilpromacina en diferentes especies domésticas.	196
Cuadro 29.	Dosificación de Azaperona en porcinos.	199
Cuadro 30.	Posología del Diazepam en las diferentes especies domésticas.	202
Cuadro 31.	Dosificación de Xilacina en diversas especies domésticas y silvestres.	208
Cuadro 32.	Protocolos anestésicos sugeridos para el uso de Romifidina en perros.	212
Cuadro 33.	Dosificación de diferentes especies.	216
Cuadro 34.	Dosificación de diferentes especies.	218
Cuadro 35.	Dosificación en perros y gatos.	236
Cuadro 36.	Dosificación de la Tubocurarina en medicina veterinaria.	244
Cuadro 37.	Dosificación de la Gallamina en medicina veterinaria.	245
Cuadro 38.	Dosificación de la Succinilcolina en medicina veterinaria.	245
Cuadro 39.	Dosificación de Pancuronio en caninos.	248
Cuadro 40.	Dosificación de Vecuronio en caninos	249
Cuadro 41.	Dosificación de Pipecuronio en caninos.	250
Cuadro 42.	Dosificación de Mivacurio en caninos.	251
Cuadro 43.	Dosificación de Cisatracurio en caninos.	251
Cuadro 44.	Dosificación en algunas especies domésticas.	253
Cuadro 45.	Dosis en diferentes especies domésticas.	255
Cuadro 46.	Dosificación de Piridostigmina en perros y gatos.	255
Cuadro 47.	Dosificación de Edrofonio en perros y gatos.	256
Cuadro 48.	Clasificación de los analgésicos no narcóticos.	262
Cuadro 49.	Dosificación en las diferentes especies domésticas.	265
Cuadro 50.	Dosificación en las diferentes especies domésticas.	266
Cuadro 51.	Fármaco y tipo de interacción.	273

Cuadro 52.	Dosificación de Dipirona en las diferentes especies domésticas.	280
Cuadro 53.	Dosis sugeridas de Flunixin para diversos trastornos en las especies domésticas.	285
Cuadro 54.	Ventajas y desventajas del uso de anticolinérgicos como preanestésicos.	300
Cuadro 55.	Diferencias entre los dos anticolinérgicos.	301
Cuadro 56.	Dosificación del Maleato de Acepromacina (calmivet, promace).	303
Cuadro 57.	Dosificación del Diazepam (kusil, valium).	304
Cuadro 58.	Dosificación de Xilacina (rompún).	306
Cuadro 59.	Diferencias entre los receptores μ , κ , σ , δ .	308
Cuadro 60.	Dosificación de los principales analgésicos narcóticos opioides.	309
Cuadro 61.	Dosis de cafeína en las especies domésticas.	324
Cuadro 62.	Posología de la Niquetamida en medicina veterinaria.	330
Cuadro 63.	Posología de la Estricnina en medicina veterinaria.	336
Cuadro 64.	Posología de la Nalorfina y la Naloxona, usadas en medicina veterinaria como estimulantes del SNC.	336
Cuadro 65.	Dosis, vías de administración e indicaciones generales de los fármacos de mayor uso en CPR.	356

ÍNDICE DE FIGURAS.

		Página
Figura 1.	Desarrollo del encéfalo.	11
Figura 2.	Elementos anatómicos de la sinapsis neuronal.	15
Figura 3.	Clases de sinapsis neuronales.	16
Figura 4.	Tipos de transmisión sináptica.	17
Figura 5.	Eventos que ocurren en la transmisión sináptica.	18
Figura 6.	Formación del potencial postsináptico excitatorio.	20
Figura 7.	Formación del potencial postsináptico inhibitorio.	21
Figura 8.	Inhibición presináptica.	22
Figura 9.	Mecanismo de inhibición postsináptica.	23
Figura 10.	Representación gráfica de la excitación e inhibición del SN.	30
Figura 11.	Formato de ECOP.	58
Figuras 12 y 13.	Anestesia local administrada por las vías oftálmica y tópica en la mucosa oral.	72
Figuras 14, 15 y 16.	Inhalación oronasal de anestésicos locales en perros y gatos.	73
Figuras 17 y 18.	Esquematización y fotografía de la infiltración subcutánea de anestésicos locales en un pezón.	74
Figura 19.	Infiltración de anestésico local para provocar un bloqueo nervioso de las ramas digitales en un perro.	74
Figura 20.	Catéter en vena yugular de un equino.	75
Figura 21.	Catéter en metatarsiana de un equino.	75
Figura 22.	Administración de anestésico local en una cirugía de dedos en bovinos.	76
Figuras 23 y 24.	Bloqueo nervioso del plexo braquial.	77
Figuras 25.	Sitio de aplicación de anestesia en articulación metacarpofalangeana, interfalangeana proximal y distal.	77
Figura 26.	Sitio de aplicación de anestesia en articulación del carpo.	77
Figura 27.	Sitio de aplicación de anestesia en articulación húmero radio cubital.	78
Figuras 28, 29 y 30.	Administración epidural de anestésicos locales en perros.	79

Figura 31.	Esquematación del bloqueo subaracnoideo.	79
Figuras 32 y 33.	Anestesia paravertebral.	80
Figura 34.	Bloqueos por conducción en los nervios infraorbitario y mandibular.	81
Figura 35.	Estructura química del ácido barbitúrico.	90
Figura 36.	Esquema de los genes que codifican la síntesis de POE.	131
Figura 37.	Esquema de los sistemas de vaporización fuera y dentro del circuito de respiración del paciente.	165
Figuras 38 y 39.	Pieza en Y del circuito circular equino. Obsérvese la conexión de la línea de muestreo de gas sobre la rama espiratoria y la colocación de la sonda de pulsioximetría sobre la lengua del paciente. Las cabezadas y otros arcos del paciente deben retirarse para evitar compresiones de los nervios durante el decúbito.	166
Figura 40.	Administración de cloroformo a un paciente mediante circuito abierto.	167
Figuras 41 y 42.	Esquema de la anestesia inhalada por circuito semiabierto. Obsérvese que en el interior de la cámara se encuentra una torunda empapada con cloroformo, así en la imagen del lado izquierdo se muestra la inducción y en la del lado derecho se observa el efecto anestésico.	167
Figura 43.	Partición de las moléculas de anestésico entre el aire alveolar y la sangre. a) Un anestésico poco soluble en sangre alcanza el equilibrio tras la disolución de relativamente pocas moléculas. La presión parcial de anestésico en equilibrio será relativamente elevada. b) Un anestésico muy soluble en sangre alcanza el equilibrio tras la disolución de un número elevado de moléculas. En este caso la presión parcial de anestésico en equilibrio será relativamente baja.	172
Figura 44.	Fisiología del dolor.	258
Figura 45.	Diagrama de la formación de prostaglandinas.	261
Figura 46.	Farmacodinamia de los AINES.	263

Figura 47.	Camplaje parcial de la aorta torácica tras la bifurcación del tronco braquiocefálico. Esta maniobra proporciona un mayor flujo cerebral en el masaje.	342
Figura 48.	Masaje cardíaco en decúbito lateral derecho.	344
Figura 49.	Masaje cardíaco en decúbito lateral dorsal.	344
Figura 50.	Masaje cardiaco directo tras toracotomía de urgencia. El corazón se toma tras retirar el pericardio y se presiona de forma rítmica sobre los ventrículos.	346
Figura 51.	Tiras de ECG de un perro que sufren de la CPA. Trazados arterial sistémica y pulmonar aparecen debajo de la ECG en todos los paneles. (a) baja actividad eléctrica sin pulso (PEA). (b) la actividad eléctrica sin pulso avanza a taquicardia ventricular (TV). (c) taquicardia ventricular que progresa a la fibrilación ventricular (FV).	350
Figura 52.	Administración intratraqueal de unas dosis de epinefrina. La administración del fármaco se hace diluyéndolo en SSF y usando una sonda de orina estéril.	352
Figura 53.	Inyección intraventricular de una dosis de epinefrina.	352
Figura 54.	Monitorización completa de un paciente. Las complicaciones pueden detectarse precozmente con estos sistemas.	354
Figura 55.	Diagrama de flujo de CPR en pacientes veterinarios.	358

1. RESUMEN.

Con la finalidad de proporcionar un material de investigación documental actualizada acerca de los fármacos de uso frecuente en la clínica médico veterinaria que actúan a nivel de sistema nervioso (SN), así como de brindar el apoyo didáctico a los alumnos que cursen la asignatura de Farmacología, Toxicología y Terapéutica Médico Veterinaria y a profesionales de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se procedió a la revisión detallada de diversas fuentes biblio-hemerográficas, en las que se incluyó la consulta de textos especializados de farmacología y fisiología, tanto de medicina veterinaria como de medicina humana, así como manuales relacionados con el tema, revistas, tesis, memorias de congresos, notas técnicas, bases de datos, artículos en internet y prontuarios de uso veterinario y humano. A partir de ello se hizo la recopilación de datos y para el desarrollo de la presente tesis, se hizo una breve introducción acerca del SN, considerando su función y las porciones en que esta subdividido, así como una descripción de la relación entre fisiología y farmacología del mismo. Posteriormente se presentan los aspectos más relevantes de la farmacología clínica veterinaria, haciendo énfasis en el estudio de su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y forma farmacéutica. Se concluye que este trabajo es una guía farmacológica y como tal debe ser considerada, por lo que no sustituye a un texto de farmacología veterinaria y se tendrá que recurrir a la literatura especializada cuando este trabajo sea rebasado en sus pretensiones de ser una guía fácil y rápida para el clínico y/o estudiante de la carrera.

2. INTRODUCCIÓN.

El SN es el responsable de la mayoría de las funciones que caracterizan a los mamíferos, entre ellas, la conciencia, sensibilidad, movimientos voluntarios, memoria, aprendizaje, capacidad de previsión, emociones y otras formas de conducta cognitiva. A un nivel más simple, este sistema es quien regula la actividad refleja y controla las respuestas autónomas y endócrinas en el organismo (López, 2005; Guyton, 2006; Levy *et al.*, 2006).

El SN es una red de comunicación que permite la interacción más apropiada del organismo con el ambiente y se puede subdividir en sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), donde a su vez cada una de ellas se integra de sus correspondientes subdivisiones (Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

El SNP incluye componentes sensitivos y motores. En los primeros se detectan las señales del medio, los cuales están formados por los órganos receptores sensoriales y las neuronas aferentes primarias. En este sentido, los componentes motores dirigen los órganos efectores para realizar una actividad muscular o glandular y comprenden los axones de las neuronas motoras somáticas, así como las neuronas autónomas preganglionares y posganglionares. Por otro lado, las neuronas autónomas se pueden subdividir a su vez en simpática y parasimpática (Guyton, 2006; Levy *et al.*, 2006).

Los axones motores somáticos son los causantes de la contracción de las fibras musculares esqueléticas. Al respecto, estas estructuras nerviosas excitan o inhiben el músculo cardíaco y/o liso, así como las glándulas. El sistema nervioso simpático (SNSi) prepara al organismo para una acción urgente, es decir, se encuentra involucrado en reacciones de alerta, mientras que el sistema nervioso parasimpático (SNPa) facilita actividades más habituales, como la digestión. De esta forma, los SNSi y SNPa suelen trabajar de manera conjunta en la regulación de las funciones viscerales (Ruiz y Hernández, 2005; Zarruk *et al.*, 2005; Guyton, 2006).

Por otra parte, el SNC está constituido por la médula espinal y el encéfalo. En el primer caso, se concibe a la médula espinal como un mero conducto para transmitir las señales que viajan desde la periferia del cuerpo hasta el encéfalo, o en sentido opuesto (Ruiz y Hernández, 2005). Así por ejemplo,

los circuitos neuronales de la médula pueden originar, los siguientes eventos: 1) los movimientos de la marcha; 2) activar los reflejos para retirar una parte del organismo de los objetos que pueden provocar dolor; 3) regula los reflejos para poner rígidos los miembros torácicos y pelvianos para sostener el tronco en contra de la gravedad, y 4) modula los reflejos que controlan los vasos sanguíneos locales, movimientos digestivos o la excreción urinaria (Bahena *et al.*, 2000; Drucker, 2005; Levy *et al.*, 2006).

Por el contrario, el encéfalo, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, hipotálamo, tálamo, cerebelo y ganglios basales, quienes forman parte del SNC, controlan gran parte de las actividades involuntarias del organismo (Drucker, 2005). Por ejemplo, la regulación de la presión arterial y la respiración se llevan a cabo básicamente en el bulbo raquídeo y la protuberancia, sin intervención de la conciencia (Bahena *et al.*, 2000). Por otro lado, el control del equilibrio constituye una función combinada entre las porciones más antiguas del cerebelo y la formación reticular del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo (Swenson y Reece, 2000; Duarte, 2004; Guyton, 2006).

Por lo anteriormente citado, el estudio de la fisiología es imprescindible para comprender la farmacología del SN, es decir, su importancia radica en que no se han comprendido claramente los mecanismos por los cuales diversos fármacos actúan en este sistema (Bloom, 2003; Hoffman y Taylor, 2003). Al respecto, la primera descripción detallada de la transmisión sináptica fue posible por el descubrimiento de los microelectrodos, que permitieron el registro intracelular. Así de esta forma, el desarrollo de la técnica de la rebanada cerebral permitió el aprendizaje de la fisiología y la farmacología en las sinapsis, por lo que actualmente y gracias al desarrollo de la medicina, es posible estudiar la acción de un fármaco en células individuales e incluso en simples canales iónicos (Hoffman y Taylor, 2003).

De esta manera, queda claro que casi todos los fármacos con efectos en el SNC actúan en receptores específicos que regulan la transmisión sináptica, no obstante muy pocos agentes como los anestésicos generales y el alcohol, pueden tener acciones inespecíficas en las membranas (aunque estas excepciones no están totalmente aceptadas), incluso las acciones no mediadas por receptores causan cambios demostrables en la transmisión sináptica (Nicoll, 2007; Katzung, 2007).

Por esta razón, los fármacos se encuentran entre las herramientas más importantes para el estudio de todos los aspectos fisiológicos del SNC, desde el mecanismo de las convulsiones hasta el establecimiento de recuerdos a largo plazo (Katzung, 2007). Por lo que, descifrar las acciones de los fármacos con eficacia clínica reconocida ha conducido a algunas de las hipótesis más fructíferas a buscar las respuestas sobre los mecanismos que provocan las enfermedades (Zuccoolilli, 2002; Katzung, 2007).

3. JUSTIFICACIÓN.

Como consecuencia de los progresos científicos en relación a las investigaciones del SN, es necesaria la actualización de los fármacos que actúan en este sistema, ya que algunos de los medicamentos que lo afectan están en desuso y por otro lado, existen en el país diversos fármacos de nueva generación, que los médicos veterinarios zootecnistas (MVZ) ya comienzan a utilizar. De este modo, esta nueva generación de fármacos ha ampliado la gama de posibilidades terapéuticas que pueden ser utilizadas en anestesiología, así como en la atención del paciente convulsivo y en general en la farmacología del SNC y sistema nervioso autónomo (SNA). Por otro lado, cabe destacar que en la literatura no existe una recopilación de datos en una forma ordenada y sistematizada de los fármacos de uso frecuente y de vanguardia, que sean de utilidad en la clínica veterinaria, por lo que la información existente sobre el SNC y SNA se encuentra dispersa en diversas publicaciones sin que ésta reúna una estructura ordenada y sistematizada. Ante esta situación, la finalidad del presente trabajo fue realizar una investigación documental a partir de diversas fuentes biblio-hemerográficas, para compilar los diferentes fármacos que se utilizan actualmente en medicina veterinaria y que actúan a nivel de SNC y SNA. Así mismo, una vez que se encuentren clasificadas estas sustancias, se desarrollará la descripción farmacológica de los medicamentos citados siguiendo el esquema propuesto en los objetivos.

4. OBJETIVOS.

Objetivo general

- Realizar una investigación documental actualizada sobre los tópicos más relevantes de la fisiología y farmacología del SN.

Objetivos particulares

- Realizar una investigación documental de los fármacos de uso frecuente y de vanguardia en la clínica médico veterinaria que actúan a nivel de SNC y SNA.
- Desarrollar la descripción farmacológica de los medicamentos que actúan en el SNC y SNA, en base a su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, contraindicaciones, reacciones adversas, interacciones farmacéuticas y forma farmacéutica.
- Describir detalladamente los mecanismos de acción recientemente citados de los fármacos que actúan en el SN.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

Tomando como base los objetivos y de acuerdo a las normas planteadas por el método científico, el presente estudio se basará en la realización de las líneas propuestas por la investigación documental, fundamentada en la búsqueda de información relevante en el campo de la Medicina Veterinaria y Zootecnia, en especial para el apoyo de la actualización de conocimientos en Farmacología clínica del SN, para lo cual fueron consultadas las siguientes fuentes de información:

- Libros
- Revistas especializadas
- Memorias de congresos
- Tesis
- Bases de datos
- Boletines informativos
- Notas técnicas
- Prontuarios de uso veterinario y humano
- Artículos científicos de internet

Siendo el método científico una sucesión de pasos ligados entre sí, se deben establecer las fases que se han de desarrollar con un orden lógico, así de esta manera la metodología para la realización del presente estudio fue la siguiente:

- Selección del tema
- Planeación del trabajo
- Acopio de información
- Redacción de la tesis

6. DESARROLLO DE TESIS.

El SNC como ya fue citado, es el sitio de la conciencia y el lugar donde se origina la adaptación al medio ambiente, ya que pone en contacto al individuo con él, además de regular las funciones del organismo. Las reacciones múltiples y complejas del SNC se presentan por algunos de los más desconcertantes mecanismos fisiológicos y farmacológicos, es además el sistema más sensible a los efectos de los fármacos (Ruiz y Hernández, 2005).

Normalmente este sistema tiene un elevado metabolismo que puede ser interferido con fármacos depresores y una gran variedad de fármacos pueden atravesar el líquido cerebro espinal (LCE) y la barrera hematoencefálica siempre que estos sean liposolubles no ionizables con un elevado coeficiente de partición lípido – agua (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Por ejemplo, un fármaco de alta liposolubilidad puede rápidamente penetrar en la barrera hematoencefálica y difundirse a través del epéndimo y de la piamadre hacia el SNC, esto permite una gran distribución del medicamento por la barrera hematoencefálica, ya que es mucho más extensa su red vascular comparada con la del plexo coroideo. Después de que el fármaco ha cruzado la barrera hematoencefálica llega al fluido extracelular, donde el grado de penetración hacia varias regiones del cerebro puede definir sus efectos; así por ejemplo en el gato, el fenobarbital llega rápidamente a todos los sitios del SNC (Ruiz, 2002; Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2003).

Esto se debe a que existen fibras mielínicas y amielínicas en las especies domésticas, lo que explica las diferencias en la penetración del fármaco hacia esas dos regiones del cerebro. Sin embargo, los fármacos pueden ser introducidos directamente hacia el LCE y de este modo evitar la protección de la barrera hematoencefálica, no obstante este procedimiento dispone de una obvia posibilidad de intoxicación del SNC (Ruiz, 2002; Hernández, 2002).

Lo anterior permite explicar, el mecanismo por el cual algunos fármacos como los barbitúricos y anestésicos volátiles actúan en la corteza cerebral unos segundos después de ser inyectados por la vía intravenosa o por inhalación, lo que indica la rápida distribución de estos fármacos en este tejido (Ruiz y Hernández, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

6.1 Clasificación Anatomofisiológica Del SN.

Mucho antes de que aparezcan los focos de células que terminarán por convertirse en el encéfalo y la médula espinal, se establece en el embrión la polaridad y las capas de células primitivas necesarias para la formación ulterior del SN. Por lo que, en todos los embriones de vertebrados es fundamental el proceso de la gastrulación, la invaginación del embrión en desarrollo (que comienza como una sola lámina de células) que produce las tres capas de células primitivas o capas germinativas que se mencionan a continuación: la capa externa o ectodermo; la intermedia o mesodermo, y la interna o endodermo (Purves *et al.*, 2007).

Una consecuencia clave de la gastrulación es la formación de la notocorda a partir de una agregación de mesodermo que se invagina y se extiende hacia adentro desde una indentación superficial denominada fosita primitiva, que después se alarga para formar la línea primitiva. Como resultado de estos movimientos celulares se llega a definir la línea media embrionaria y así el eje mayor de simetría de la totalidad del cuerpo. Por lo que el ectodermo que se localiza inmediatamente por arriba de la notocorda denominado neuroectodermo, da origen a la totalidad del SN (Purves *et al.*, 2007).

Durante este proceso, denominado neurulación, el ectodermo de la línea media que contiene estas células se hace más grueso y forma un epitelio cilíndrico denominado placa neural. Posteriormente los márgenes laterales de la placa neural se pliegan y por último transforman la placa neural en un tubo. Este tubo neural finalmente da origen al encéfalo y la médula espinal (Purves *et al.*, 2007).

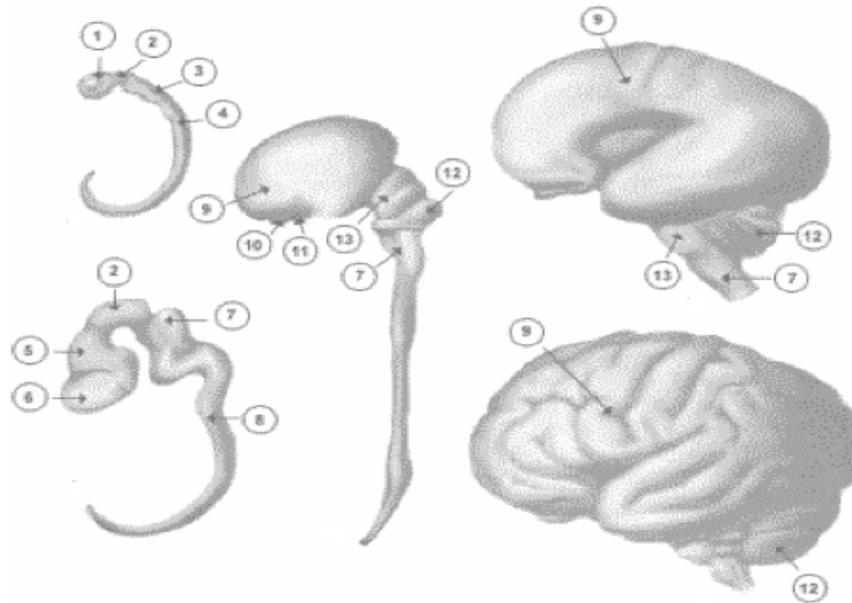
Poco después de la formación del tubo neural se evidencian los precursores de las regiones encefálicas principales como resultado de movimientos morfogénicos que doblan, pliegan y contraen el tubo neural. Inicialmente, el extremo anterior del tubo forma un gancho, que da la forma del mango de un bastón. El extremo más próximo a la curva más aguda o acodadura cefálica, se ensancha para formar el encéfalo anterior o prosencéfalo. El mesencéfalo se constituye como una protrusión sobre la acodadura cefálica. El encéfalo posterior o rombencéfalo se forma en el trayecto largo y relativamente recto entre la acodadura cefálica y la acodadura cervical más caudal. De esta manera, caudal a la

acodadura cervical, el tubo neural forma el precursor de la médula espinal. Esta curva o plegamiento contrae o ensancha la luz encerrada por el tubo neural en desarrollo, donde estos espacios luminales finalmente se convertirán en los ventrículos del encéfalo maduro (Purves *et al.*, 2007).

Una vez que estas regiones encefálicas primitivas se establecen de esta forma, sufren al menos dos series de divisiones, cada una de las cuales produce regiones encefálicas adicionales en el adulto. Así, las caras laterales del prosencéfalo rostral forman el telencéfalo. Las dos vesículas telencefálicas bilateralmente simétricas comprenden los territorios dorsal y ventral. El territorio dorsal da origen a los rudimentos de la corteza cerebral y el hipocampo, mientras que el territorio ventral da origen a los ganglios basales (derivados de las estructuras embrionarias denominadas eminencias ganglioriares), los núcleos del encéfalo anterior basal y el bulbo olfatorio (Purves *et al.*, 2007).

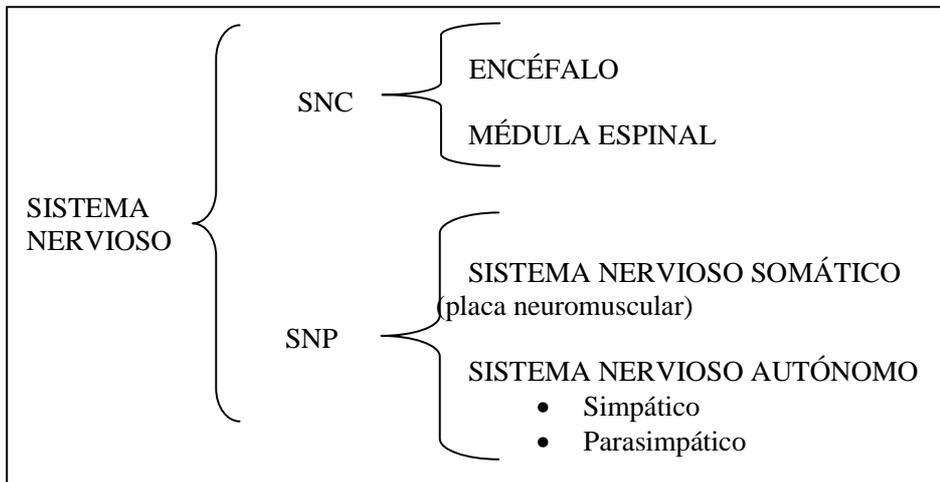
La porción más caudal del prosencéfalo forma el diencéfalo que contiene los rudimentos del tálamo y el hipotálamo, así como un par de evaginaciones laterales (las copas ópticas) a partir de las cuales se formará la porción neural de la retina. La porción dorsal del mesencéfalo da origen a los colículos superiores e inferiores, mientras que la ventral genera un conjunto de núcleos conocidos como tegumento mesencefálico. La porción rostral del rombencéfalo se convierte en el metencéfalo y da origen al cerebelo y la protuberancia adultos. Por último, la porción rostral del rombencéfalo se convierte en el mielencéfalo, que genera el bulbo raquídeo adulto (Purves *et al.*, 2007).

Figura 1. Desarrollo del encéfalo.



- | | | | |
|--------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|
| 1.- Prosencéfalo. | 4.- Mielencefalo. | 7.- Mielencefalo. | 10.- Nervio óptico. |
| 2.- Mesencéfalo. | 5.- Diencéfalo. | 8.- Hemisferio cerebral. | 11.- Cerebelo. |
| 3.- Romboencéfalo. | 6.- Telencéfalo. | 9.- Lóbulo olfatorio. | 12.- Metencéfalo. |

Por otro lado, el SN tomando como referencia los criterios anatómicos se puede clasificar del siguiente modo:



Así, los fármacos que afectan el SNC pueden tener diversos sitios de acción entre los que se incluyen los siguientes:

a) Encéfalo.

En todas las divisiones del cerebro se encuentran los centros motores y sensoriales, en los cuales se asocian las funciones de gobierno de los músculos, además de que también se puede interpretar la información sensorial, así mismo evalúa e integra los estímulos y la toma de decisiones (Hernández, 2002).

Por otro lado, también se establecen correlaciones entre los estímulos sensoriales aferentes (corteza cerebral) y se correlaciona, la sensación, memoria, inteligencia, razonamiento y los sentidos del oído, vista, gusto y tacto. Cuando los fármacos depresores o excitadores actúan en él todas las funciones citadas se alteran (Ruiz y Hernández, 2003).

b) Corteza cerebral.

Esta dispuesta en pliegues prominentes que incrementan la superficie y por tanto el número de neuronas corticales. A su vez esta organizada en regiones funcionales las cuales contienen neuronas que son estrictamente sensoriales en su función de recibir, procesar y transmitir (Bloom, 2003).

c) Cerebelo.

Se sitúa en posición caudal a la corteza cerebral y dorsal al tronco encefálico, está compuesto por una capa de sustancia gris denominada corteza cerebelosa, una capa interna de sustancia blanca formada por los axones que salen y entran de la corteza y tres pares de núcleos cerebelosos profundos. Este órgano regula la función de los movimientos motores relacionados con la postura, la coordinación y el equilibrio (Cunningham, 2003).

d) Tálamo.

Esta parte del diencefalo consiste en dos masas esféricas de tejido gris, situadas dentro de la zona media del cerebro, entre los dos hemisferios cerebrales. Es un centro de integración de gran

importancia que recibe las señales sensoriales y donde las señales motoras de salida pasan hacia y desde la corteza cerebral. Reconoce los impulsos dolorosos (Bloom, 2003).

e) Hipotálamo.

Esta parte del SN integra la función del SNA y es el que controla las actividades viscerales. Recibe e interpreta la información sensorial de las vísceras y es el punto de interconexión más importante entre el SNC y el sistema endócrino, utilizando a la glándula hipófisis como intermediario. Por otra parte, controla la temperatura corporal, la sed y el hambre, además del equilibrio del agua. Ayuda a la manutención de los estados de alerta, sueño, enojo y huida del sujeto cuando se encuentran en estado de alerta. En este sitio actúan fármacos como los antipiréticos, analgésicos y tranquilizantes (Ruiz y Hernández, 2005).

f) Médula oblonga o Bulbo raquídeo.

Es una vía de conducción para los impulsos motores y sensoriales entre el cerebro y la médula espinal. En ella se encuentran el centro respiratorio y vasomotor así como funciones de la deglución, vómito, tos, estornudo, parpadeo y el hipo. En la formación reticular se transmiten los impulsos hacia los centros altos y bajos del SNC, además de otras funciones. En este sitio pueden actuar fármacos para activar el centro respiratorio y vasomotor, así como los antieméticos y antitusivos, entre otros (Ruiz y Hernández, 2005).

g) Centros vitales.

No se refiere a ninguna descripción anatómica, es decir lo que se pretende en este punto es indicar los diferentes centros vitales, que incluyen al respiratorio, vasomotor y otros, que debido a sus funciones especializadas son afectados por diferentes medicamentos, por lo que pueden ser estimulados o inhibidos. Lo anterior se puede utilizar desde un punto de vista terapéutico, por ejemplo para estimular la respiración en el centro específico por una sobredosis de anestésico (Ruiz, 2002; Hernández, 2002).

6.2 Sinapsis Excitatoria E Inhibitoria.

A diario las neuronas manifiestan una intensa actividad consistente en la transmisión de impulsos nerviosos, que en esencia constituyen señales que permiten al SN cumplir con sus funciones básicas que son coordinar y regular el funcionamiento de los órganos involucrados (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

Los sitios o zonas donde las neuronas se relacionan tanto anatómica como funcionalmente se denominan sinapsis. A este respecto, cabe recordar que en el tejido nervioso a diferencia de otros, no existe continuidad anatómica, por lo que en las sinapsis las neuronas se aproximan entre sí, sin que exista contacto real entre ellas.

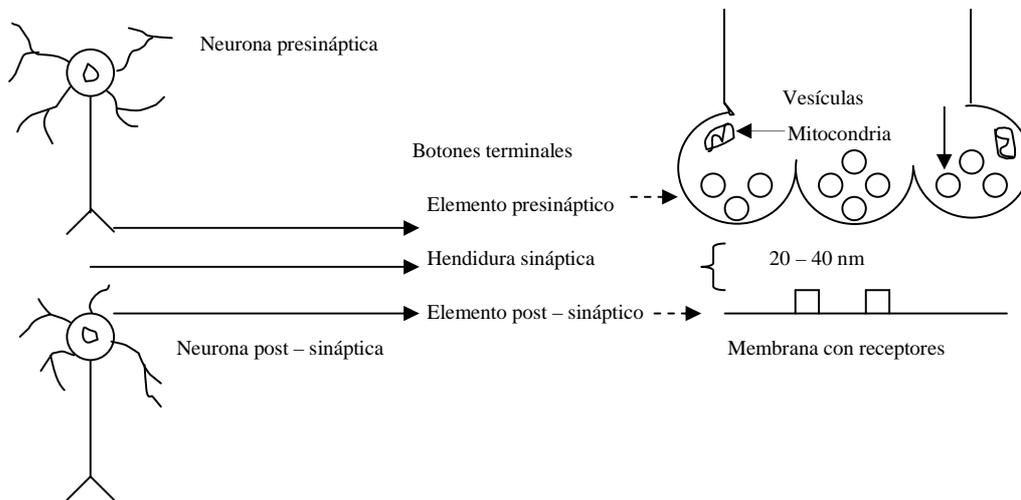
Los elementos anatómicos existentes en la sinapsis son tres: 1) elemento presináptico; 2) hendidura sináptica; y 3) elemento postsináptico. (Fig.2)

El elemento presináptico esta representado por la terminal axónica de la neurona que establece la sinapsis; esta compuesto por la membrana celular de dicha terminal y los botones o “pies” terminales en cuyo interior existe un sistema de mitocondrias y vesículas que almacenan mediadores químicos o también llamados neurotransmisores. Los eventos fisiológicos (electroquímicos) que se manifiestan finalmente en el elemento presináptico, permiten la propagación de impulsos nerviosos al elemento postsináptico como ocurre en las sinapsis excitadoras; o bien el bloqueo de dichos impulsos como sucede en las sinapsis de tipo inhibitorio. En la terminal axónica existen abundantes canales de Ca^{++} (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

Por otra parte, la hendidura sináptica es el espacio intersticial que existe en la sinapsis, con un diámetro de 20 – 40 nm. Dicha hendidura esta ocupada por líquido intersticial. Finalmente, el elemento postsináptico esta representado por la membrana celular a nivel del soma, dendritas o axón de la neurona con la que se establece la sinapsis. Esta membrana posee receptores celulares específicos que interactúan con los agentes neurotransmisores para que éstos ejerzan sus efectos (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En la figura 2, se observa la estructura anatómica básica de una sinapsis neuronal.

Figura 2. Elementos anatómicos de la sinapsis neuronal (Muñoz, 2005).



Como puede apreciarse en la figura 2, cada botón terminal posee abundantes vesículas y mitocondrias. En este sentido, las vesículas pueden ser esféricas, alargadas y/o planas. Las que son esféricas, pequeñas y claras pueden contener acetilcolina, glicina o GABA; sin embargo las vesículas pequeñas pero con núcleo denso contienen catecolaminas; en tanto que las vesículas grandes con núcleo denso contienen neuropéptidos (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

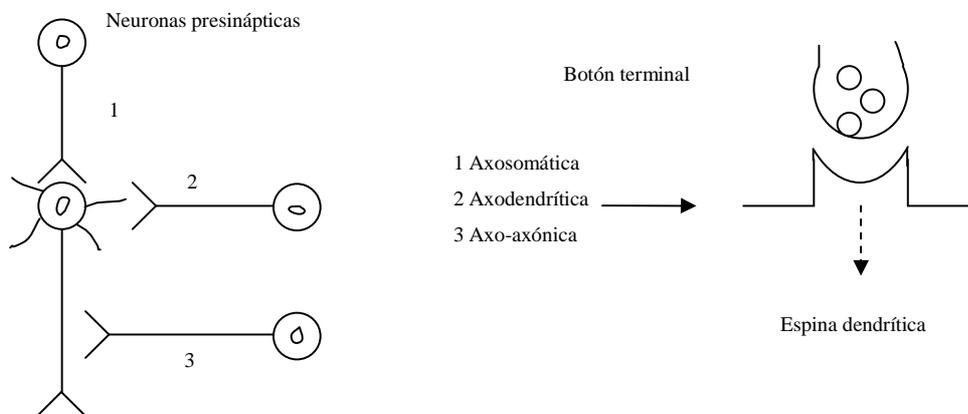
En función de los elementos que intervienen en la sinapsis, en el organismo se distinguen tres clases: axosomáticas, axodendríticas y axo-axónicas (fig. 3). En la sinapsis axosomática el axón de la neurona que establece el “contacto” (neurona presináptica) se aproxima en la membrana celular del soma de la neurona con la que se establece la sinapsis (neurona postsináptica) (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

La sinapsis axodendrítica se caracteriza porque el axón de la neurona presináptica se aproxima en las espinas dendríticas de la neurona postsináptica; este tipo de sinapsis es la más común en la corteza cerebral (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

Finalmente en la sinapsis axo-axónica, el axón de la neurona presináptica se aproxima al axón de la neurona postsináptica, donde cabe destacar que en algunas zonas del SNC existen sinapsis exclusivamente entre dendritas, por lo que su nombre será dentro – dendrítica (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En la figura 3, se presenta una esquematización de los elementos que intervienen en la formación de las diferentes sinapsis.

Figura 3. Clases de sinapsis neuronales (Muñoz, 2005)

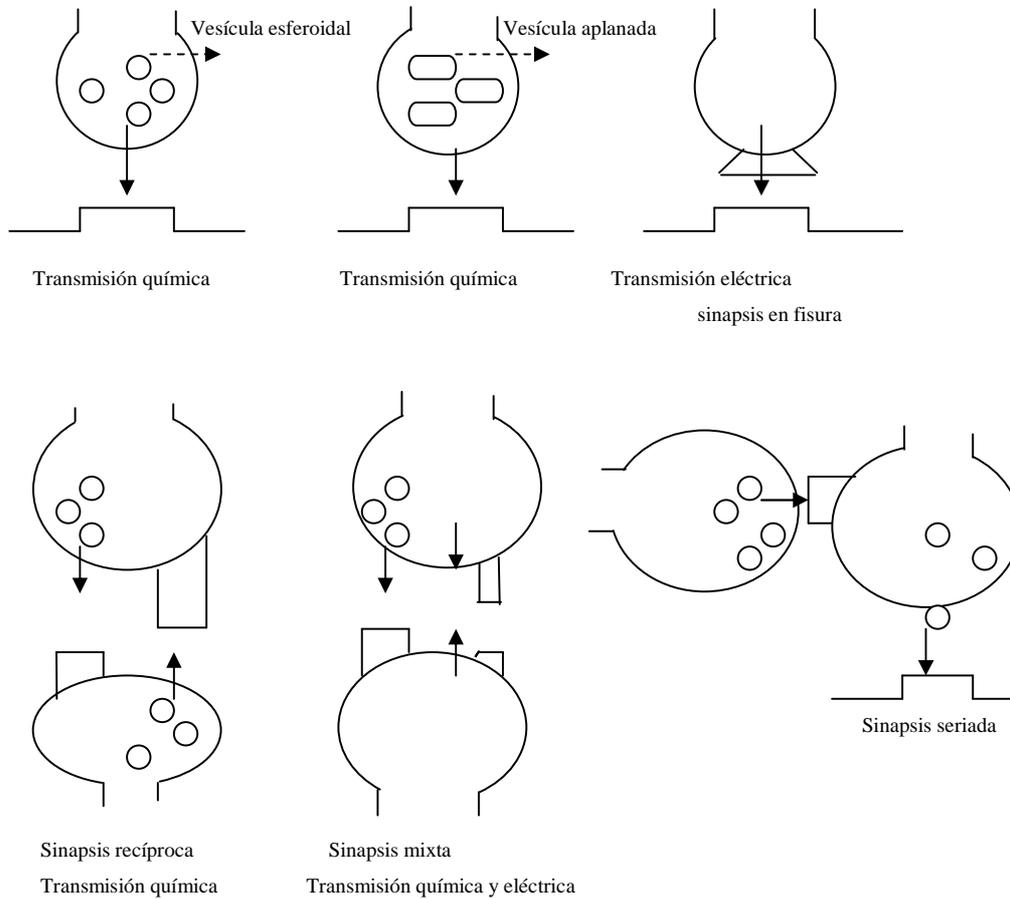


El número de sinapsis que una sola neurona puede establecer es variado, por ejemplo en el SNA una neurona preganglionar establece sinapsis con 8 – 12 neuronas postganglionares. No obstante, una motoneurona de la médula espinal puede establecer 10,000 sinapsis, aunque este número puede ser mayor en ciertas zonas del cerebro (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005).

La transmisión de impulsos nerviosos en la sinapsis puede ser química, eléctrica y electroquímica. Cuando están presentes vesículas la transmisión es química; la ausencia de vesículas sugiere transmisión eléctrica y hay casos en los que existe una combinación de éstas.

En la figura 4, se muestra la clasificación de algunas sinapsis junto con la transmisión de impulso nervioso que realizan.

Figura 4. Tipos de transmisión sináptica (Muñoz, 2005).



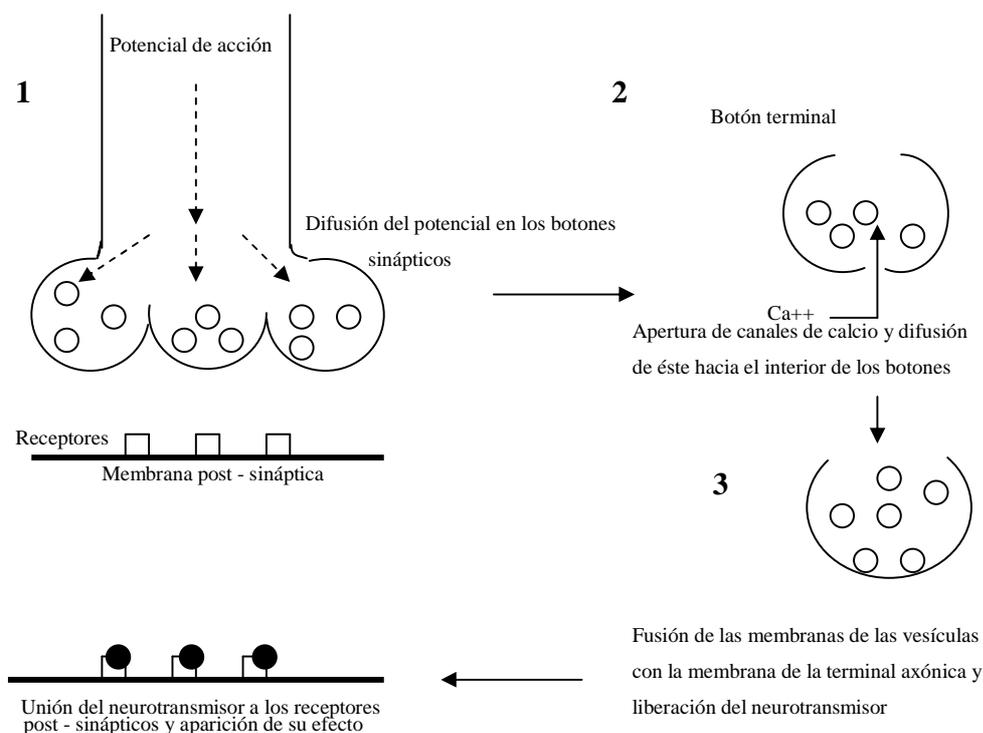
Sinapsis excitadora.

Se ha mencionado que en condiciones naturales la descarga de impulsos nerviosos se genera en el segmento inicial del axón que es una zona engrosada llamada como axial. El potencial de acción así generado, se propaga a todo lo largo del axón hasta alcanzar la terminal axónica donde se disemina y provoca cambios que concluyen con la liberación del agente neurotransmisor (fig. 5). En efecto, la llegada del potencial de acción a la terminal axónica provoca cambios en el voltaje de la membrana celular en dicha terminal, lo que ocasiona la apertura de canales de compuerta de voltaje para el Ca^{++} (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En virtud de que el Ca^{++} en el líquido extracelular tiene una mayor concentración, éste se difunde al interior de la terminal axónica provocando la liberación del agente neurotransmisor hacia la hendidura sináptica por un proceso de exocitosis; en el que las membranas de un cierto número de vesículas se fusionan con la membrana de la terminal axónica por la participación de proteínas de acoplamiento existentes en las membranas de las vesículas y de la terminal, empleando ATP y bajo la presencia de Ca^{++} (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006) .

En la figura 5, se esquematizan los diferentes sucesos por los cuales atraviesa una neurona para realizar una transmisión sináptica.

Figura 5. Eventos que ocurren en la transmisión sináptica (Muñoz, 2005).



El neurotransmisor liberado a la hendidura sináptica se fija a los receptores existentes en la membrana de la neurona postsináptica, lo que ocasiona apertura de canales de sodio (Na^+) que difunden al interior de dicha neurona provocando una despolarización local no propagada denominada potencial postsináptico excitatorio (PPSE), que corresponde a la despolarización local generada por la descarga de un botón terminal (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

La suma de PPSE genera un potencial de acción propagado en la neurona postsináptica. La forma en que se suman los PPSE puede deberse a dos mecanismos:

- Por la descarga simultánea de varios botones terminales (suma espacial)
- O bien, por la descarga repetida de un solo botón terminal (suma temporal) (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En ambos casos, la intensidad de cada PPSE al sumarse generan el potencial de acción propagado en la neurona post - sináptica.

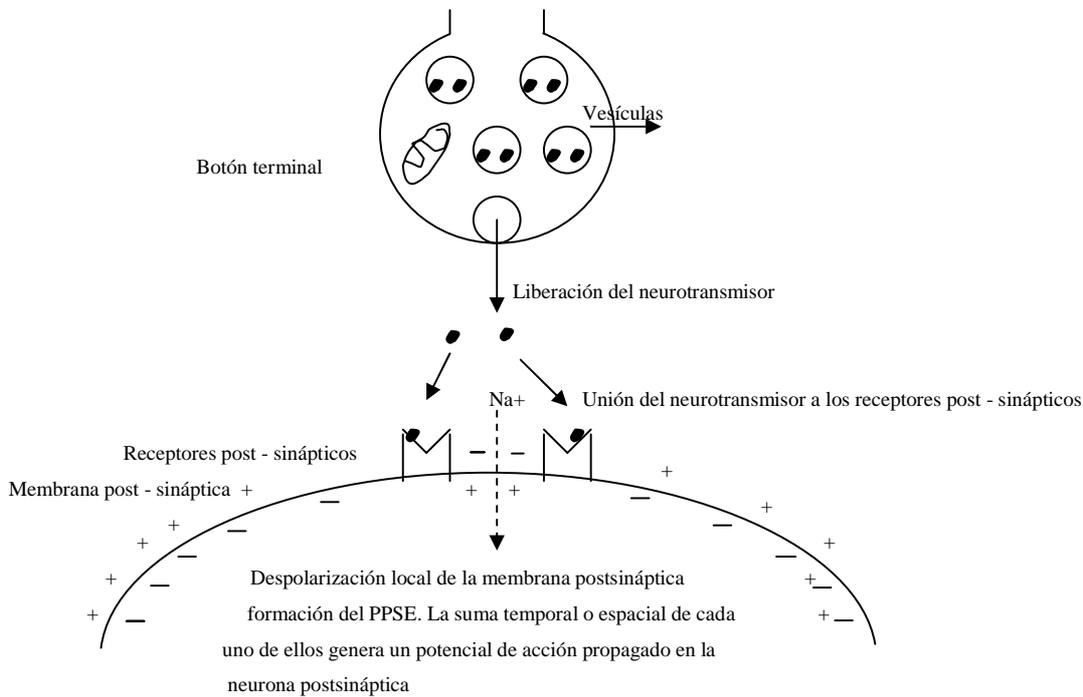
Es importante destacar que el PPSE no obedece a la ley del todo o nada, consiste en una respuesta local que debe sumarse para alcanzar la intensidad necesaria para desencadenar el potencial de acción. El tiempo que transcurre para liberar al neurotransmisor a la hendidura sináptica dura menos de 0.5 mseg y se denomina retardo sináptico (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

Una vez que las vesículas han vaciado el neurotransmisor a la hendidura sináptica estas son recicladas en la propia terminal axónica; donde se recuperan mediante endocitosis formándose endosomas que son recargados de neurotransmisor para ser nuevamente empleadas (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

Por su parte, el neurotransmisor liberado una vez que ejerce su efecto, debe ser inactivado, este proceso implica dos mecanismos; una parte es recapturado por la terminal axónica y otra porción es inactivado por acción enzimática (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En la figura 6, se muestra la secuencia de los eventos que transcurren desde que un neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica hasta que el interior de una neurona es despolarizado formando un potencial postsináptico excitatorio (PPSE).

Figura 6. Formación del potencial postsináptico excitatorio (Muñoz, 2005).



Sinapsis inhibitoria.

De la misma manera que entre las neuronas se generan PPSE, también se producen respuestas opuestas de naturaleza hiperpolarizante que disminuyen la excitabilidad de las neuronas, dichas respuestas constituyen potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

La formación del PPSI puede ocurrir de dos formas: por el ingreso de cloro (Cl^-) y salida de potasio (K^+) en la neurona postsináptica, o bien por el cierre de canales de Na^+ . En ambos casos se genera un estado de hiperpolarización bajo el cual disminuye la excitabilidad de la neurona (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

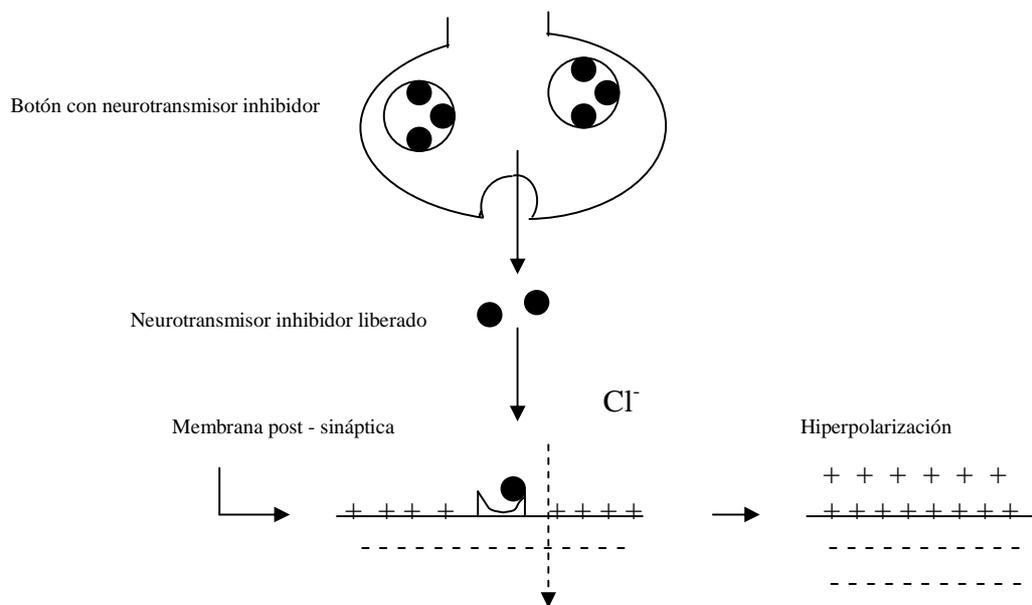
En el primer caso, el PPSI se forma debido a que los botones terminales liberan un neurotransmisor inhibitorio, el cual al fijarse a los receptores postsinápticos específicos provoca la apertura de canales de Cl^- , el ingreso del mismo a la neurona postsináptica refuerza la

electronegatividad de la membrana provocando un estado de hiperpolarización (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

Con estos eventos, el interior de la célula es más negativo, ya que gana electronegatividad respecto al exterior que resulta más positivo al perder aniones. Este efecto por tanto consiste en una inhibición directa postsináptica (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En la figura 7, al igual que la figura anterior se muestra la secuencia de los eventos que transcurren desde que un neurotransmisor es liberado hasta que el interior de una neurona es hiperpolarizado formando un potencial postsináptico inhibitorio.

Figura 7. Formación del potencial postsináptico inhibitorio (Muñoz, 2005).



Existen otras variedades de sinapsis inhibitoras resultado de la disposición anatómica de las neuronas, en este caso se distinguen la inhibición presináptica y postsináptica, así como la inhibición por retroalimentación o autoinhibición (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

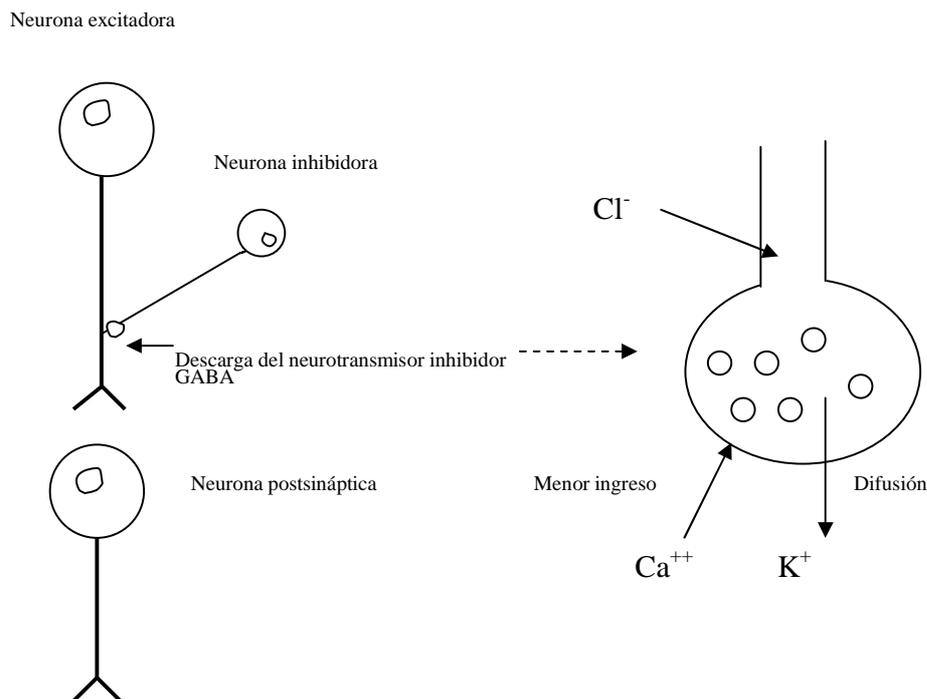
La inhibición presináptica corresponde a una sinapsis axo-axónica, en la que el axón de una neurona inhibitora descarga sobre el axón de una neurona excitadora. Al respecto, la descarga del neurotransmisor inhibitorio provoca que al fijarse a receptores presinápticos se desencadene la apertura

de canales de Cl^- , por otro lado, el ingreso al axón de iones de Cl^- en la neurona excitadora reduce la intensidad del potencial de acción que descarga ésta neurona; y esta reducción a su vez limita el ingreso de Ca^{++} a la terminal axónica afectando por lo tanto la liberación del neurotransmisor excitador (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

El ingreso de Ca^{++} a la terminal también se dificulta debido a la apertura de canales de K^+ que permiten la difusión de este catión hacia el exterior (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En la figura 8, se representa esquemáticamente la inhibición presináptica de una sinapsis axo-axónica.

Figura 8. Inhibición presináptica (Muñoz, 2005).

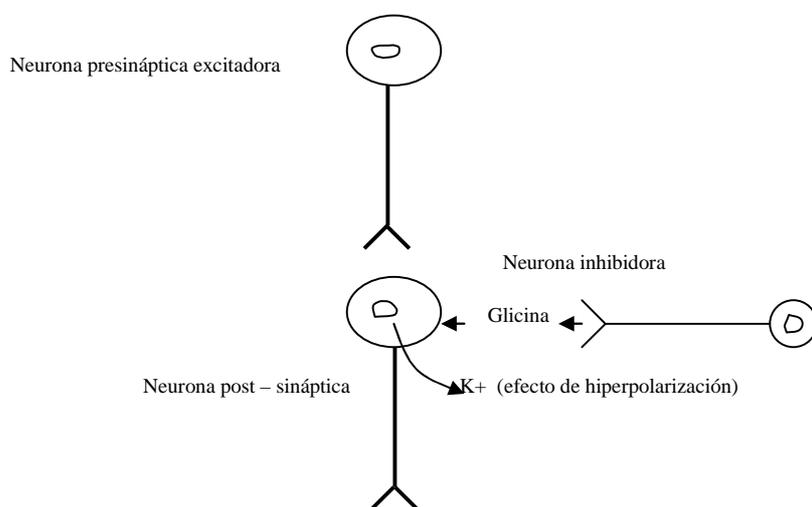


El neurotransmisor en la inhibición presináptica es el ácido gama amino butírico (GABA) cuyos efectos en la neurona excitadora son el incremento en la conductancia para los iones de Cl^- , y la salida de iones K^+ en la terminal en la que participa una proteína G (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

La inhibición postsináptica, esta organizada de tal manera que el axón de la neurona inhibidora descarga en la membrana de la neurona postsináptica. El neurotransmisor liberado se fija a receptores específicos incrementando la conductancia para el K^+ el cual difunde hacia el exterior generando con ello un estado de hiperpolarización. Se ha identificado a la glicina como responsable de este efecto (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

En la figura 9, se representa esquemáticamente la inhibición post – sináptica de una sinapsis axo-axónica.

Figura 9. Mecanismo de inhibición postsináptica (Muñoz, 2005).



La sinapsis inhibitoria por retroacción se observa en las neuronas de la médula espinal y otras regiones del SNC; la disposición anatómica de este tipo de sinapsis se caracteriza porque el axón de la motoneurona emite una rama colateral que hace sinapsis con una neurona inhibidora, cuya terminal axónica a su vez hace sinapsis con el soma de dicha motoneurona. De esta manera, cuando la motoneurona descarga se llega a estimular a la neurona inhibidora, cuya excitación libera el neurotransmisor inhibidor en la motoneurona disminuyendo la descarga de ésta (Fajardo, 2004; Muñoz, 2005; Guyton, 2006).

6.3 Neurotransmisores Que Influyen En El Sistema Nervioso.

Siempre será necesario el estudio de la Fisiología, ya que esta área es imprescindible para comprender la Farmacología del SN. De esta forma, como ya fue indicado este sistema aumenta o disminuye la actividad de las neuronas, misma que se realiza a través de la excitación o inhibición. Para que esto se lleve a cabo es necesario de neurotransmisores, que si bien algunos son conocidos otros aún no han sido identificados (Ruiz y Hernández, 2005; Drucker, 2005; Guyton, 2006).

En el cuadro 1, se presenta un listado de los neurotransmisores más importantes que participan en el funcionamiento del SN.

Cuadro 1. Principales neurotransmisores del SN.

Neurotransmisores	Distribución y función
Acetilcolina (Ach)	Es de distribución amplia, en los cuerpos celulares a todos los niveles (presináptico y postsináptico) y cuya función primaria es de estimulación, ya que aumenta la conductancia de cationes. Asimismo también se encuentra en la unión mioneural, terminaciones vasodilatadores del músculo y terminaciones de células amarrinas de la retina. Como ya se indicó, posee un efecto excitador; sin embargo ejerce acciones inhibitoras en algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, como la inhibición del nervio vago que a su vez provoca disminución en la función del corazón.
Aminas Adrenalina	Este mediador químico es de distribución más selectiva (a nivel presináptico) y con actividad estimulante, se ubica principalmente en el hipotálamo, tálamo, médula espinal y materia gris periacueductal.
Dopamina	Este neurotransmisor está presente en todas las regiones encefálicas, aunque la principal área es el cuerpo estriado que recibe las principales aferencias de la sustancia negra y desempeña un papel esencial en la coordinación de los movimientos corporales. Luego de su síntesis en el citoplasma de las terminaciones presinápticas, es cargada en las vesículas sinápticas por medio de un transportador vesicular de monoaminas (<i>vesicular monoamine transporter</i> , VMAT). No obstante, al igual que la adrenalina tiene actividad estimulante.

Noradrenalina	Se encuentra en las terminaciones nerviosas simpáticas post – ganglionares; corteza cerebral, hipotálamo, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Influye en el sueño y la vigilia, la atención y la conducta alimentaria. Cuando se libera, éste neurotransmisor interactúa con los receptores adrenérgicos, proceso que finaliza con su recaptación por las neuronas presinápticas y su degradación por la mono amino oxidasa (MAO) y por la catecol – O – metil – transferasa (COMT), que se localiza sobre todo a nivel extraneuronal. Al igual que todos los mediadores químicos de tipo adrenérgico, tiene una actividad estimulante.
Sustancia P	Neurotransmisor sensitivo de la médula espinal, es importante en la fisiología del dolor y del comportamiento, esencialmente se comporta como estimulante, sin embargo también puede actuar como inhibitorio. Se encuentra localizado en encéfalo, retina, neuronas centrales (sustancia negra, ganglios basales, bulbo e hipotálamo) y en alta concentración en los ganglios de las raíces dorsales.
Péptidos opioides endógenos (POE)	En esta familia de péptidos se encuentran las endorfinas, encefalinas y dinorfinas, que se liberan a partir de un prepropéptido inactivo derivado de distintos genes, los cuales se denominan pro – opio – melano – cortina, pro – encefalina y pro – dinorfina, respectivamente. Estas sustancias se unen a los receptores postsinápticos activados por el opio. Están ampliamente distribuidos en todo el encéfalo y se localizan junto con otros neurotransmisores de molécula pequeña como el GABA. En general son depresores, pero también participan en la reproducción y en conductas agresivas o sumisas.
Prostaglandinas	Son importantes en la transmisión de las señales del dolor, la inflamación y en la reproducción. Estos neurotransmisores inhiben la agregación de las plaquetas al oponerse al efecto de los tromboxanos. En el cerebro se ha demostrado la existencia de prostaglandinas de la serie E y de la F (PG _E y PG _F , respectivamente), en las que cada familia tiene varios miembros. Por otro lado, a nivel del hipotálamo intervienen en la producción de fiebre, que en un principio es inducida por bacterias o toxinas.
Aminoácidos excitadores Ácido glutámico (glutamato) y ácido aspártico (aspartato)	Estas sustancias se encuentran particularmente concentradas en el SN, y ejercen potentes efectos excitadores sobre la actividad neuronal hiperpolarizando las membranas neuronales. El precursor más importante para la síntesis de glutamato es la glutamina.
Amina vasoactivas Histamina	Se encuentra en las neuronas del hipotálamo que envía proyecciones escasas pero difusas a casi todas las regiones del encéfalo y la médula espinal. Las proyecciones histaminérgicas centrales median el despertar y la atención, de modo similar a las proyecciones colinérgicas y primera adrenérgicas centrales, también controla la reactividad del sistema vestibular. Por otra parte, las reacciones alérgicas o el daño tisular producen liberación de histamina de los mastocitos hacia el torrente sanguíneo.

Serotonina	Realiza una función principalmente inhibitoria sobre las regiones superiores del SN, así también ayuda a controlar el estado de ánimo, tal vez incluso provocando sueño, pero algunas ocasiones se puede comportar como un excitador. Se encuentra principalmente en el hipotálamo, sistema límbico, cerebelo, médula espinal y retina.
ATP	Actúa como neurotransmisor excitador en las neuronas motoras de la médula espinal, así como en los ganglios sensitivos y autónomos. También se han demostrado acciones postsinápticas del ATP en el SNC, específicamente en las neuronas del asta dorsal y en un subgrupo de neuronas del hipocampo.
Aminoácidos inhibidores Ácido- δ aminobutírico (GABA)	Realiza una inhibición a nivel presináptico importante en la medula espinal, tallo cerebral, cerebelo, procencéfalo y retina, disminuyendo la conductancia del Cl ⁻ y aumentando la de K ⁺ , lo que provoca una hiperpolarización neuronal.
Glicina	Su distribución en el SNC es más localizada que la del GABA, en este sentido el 50 % se ubica en sinapsis inhibitoria en la médula espinal. Es sintetizada a partir de la serina. Los receptores son canales de Cl ⁻ con puerta de ligando y su estructura general imita a los receptores GABA _A .
Oxido Nítrico (NO)	Se segrega especialmente en las terminales nerviosas de las regiones encefálicas responsables de la conducta y de la memoria. Difiere de otros neurotransmisores de molécula pequeña por su mecanismo de producción en la terminal presináptica y por sus acciones sobre la neurona postsináptica. Actúa como excitador e inhibidor.
Adenosina	Generada a partir del ATP por la acción de enzimas extracelulares, inhibe la agregación plaquetaria, dilata los vasos sanguíneos principalmente de las circulaciones coronaria (cardiaca) y cerebral, disminuye la liberación de algunos neurotransmisores de tipo excitador en el SNC, disminuye la contracción del músculo intestinal, reduce la lipólisis e incluso actúa como protector de la función hepática.
Existen otros neurotransmisores no descritos aquí, pero que tienen funciones cerebrales y son los siguientes: Angiotensina II, glucagon, vasopresina, oxitocina, CRH, TRH, GRH, somatostatina, GnRH, endotelinas, colescistocinina (CCK-4 y CCK-8), péptido intestinal vasoactivo, neurotensina, péptido liberador de la gastrina, gastrina, motilina, secretina, neuropéptido Y, activinas, inhibinas, galanina, péptido natriurético auricular y cerebral, CO y anandamina.	

(Ruiz y Hernández, 2005; Purves *et al.*, 2007)

Ahora bien, debido a que en el campo de la anestesiología se usa un vocabulario especializado, resulta indispensable el conocimiento de ciertos conceptos para evitar confusiones semánticas que surgen del empleo poco cuidadoso de los términos, así que a continuación se expone un glosario de términos básicos.

6.4 Glosario De Términos Utilizados En Anestesiología.

Analgesia: del griego *an* – sin y *algos* – dolor, y significa insensibilidad al dolor sin pérdida de la conciencia. Los agentes que tienen esta acción se llaman analgésicos y su mecanismo se basa en abolir el dolor sin quitar la etiología (Ramírez, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Anestesia: del griego *an* – sin y *aisthaesia* – sensación. Se describe como un estado sin sensación del dolor, caracterizado por pérdida de la conciencia con una disminución total de la sensibilidad en todo o una parte del cuerpo, producida generalmente por la administración de fármacos depresores del SNC ó SNP (Ramírez, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Anestesia general: es la pérdida de la motilidad, de la sensibilidad y de la conciencia en forma reversible (Martínez, 2003).

Anestesia balanceada o equilibrada: es un estado reversible de depresión del SNC, caracterizado por la pérdida de los reflejos protectores, movimientos y relajación muscular, una combinación de diversos fármacos que actúan en el SNC, provocando la disminución de la dosis de cada uno de ellos (potencialización), además de ayudar a prevenir los efectos no deseados (Ramírez, 2002). De esta forma, el término anestesia equilibrada permite inferir que el paciente en el transcurso de una cirugía debe estar dormido (hipnosis), no debe moverse (relajación muscular) y no debe sentir el dolor producido por el procedimiento quirúrgico (analgesia) (Ibancovich y García, 2006; Tendillo y Santos, 2006; Ibancovich *et al.*, 2007; Tendillo, 2008).

Anestesia fija: se refiere a la pérdida de la capacidad motriz, de la sensibilidad y de la conciencia en forma controlada y reversible provocada por anestésicos inyectables. Cabe aclarar que los agentes inyectables utilizados, una vez que se administran en el organismo es imposible extraerlos de este hasta que se cumpla su vida media, es decir hasta que se biotransformen y sean excretados (Ruiz y Hernández, 2005).

Anestesia disociativa: estado de indiferencia e incapacidad para integrar, clasificar y reaccionar a los estímulos del medio, esto es, el individuo está disociado del medio que lo rodea (Ruiz y Hernández, 2005).

Anestesia local: aunque esta función se desarrolla en el SNP, este término hace alusión a la pérdida de la sensibilidad de un área determinada del organismo, esto es, fuera del SNC (Ruiz y Hernández, 2005).

Anestesia quirúrgica: lo mismo para anestesia general, pero con la especificación de que ésta si es útil para cirugía (Ruiz y Hernández, 2005).

Anestesia regional: insensibilidad en un área extensa, aunque delimitada del cuerpo, esto fuera del SNC (Ruiz y Hernández, 2005).

Anestésico: sustancia capaz de lograr de manera controlada y reversible la supresión de la conciencia, así como de la capacidad motora y sensorial del individuo (Sumano y Ocampo, 2006).

Anticonvulsivo: son aquellos fármacos que evitan las convulsiones, sin producir otras acciones depresoras del SN. Estas sustancias se usan principalmente en perros y gatos. Así también, cabe aclarar que la mayoría de estos depresores como los anestésicos y los hipnóticos evitan las convulsiones, pero provocan otras manifestaciones como la pérdida de la conciencia o el sueño (Pérez, 1995).

Catalepsia: proviene del griego *Katalepsis* y es un estado en que el paciente se encuentra incapacitado para moverse espontáneamente, presentando rigidez total en sus miembros musculares, esto es característico de la anestesia disociativa producida por la Ketamina y/o Tiletamina (Ruiz y Hernández, 2005).

Hipnosis: es un estado parecido al sueño normal profundo, en el cual se produce una depresión moderada en el SNC, caracterizado por que el individuo no presenta analgesia (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Miorrelajante: son sustancias que disminuyen la reacción de los impulsos a nivel de la placa neuromuscular, provocando una relajación muscular (Serna, 2000).

Narcosis: estado de sueño muy profundo debido a sustancias llamadas narcóticos, donde el paciente narcotizado rara vez está dormido, aunque en ciertas ocasiones se encuentra indiferente al dolor. Sin embargo cabe aclarar que no es un estado de analgesia (Ruiz y Hernández, 2005).

Neuroleptoanalgesia: es un estado de tranquilidad profunda aunado a la analgesia. Esta modalidad de anestesia se logra combinando un tranquilizante (también llamado neuroléptico o atarácico), con un analgésico derivado morfínico (opioides) (Ruiz y Hernández, 2005).

Neuroleptoanestesia: es la sedación motriz o indiferencia psíquica a los estímulos del entorno y se logra mediante la inducción con la neuroleptoanalgesia y un anestésico general, siendo este último fijo o inhalado (Martínez, 2003; Ruiz y Hernández, 2005).

Notria: consiste en un estado torpe o de estupor, no obstante, este es un término poco utilizado para definir la inactividad mental y motora del SNC (Lumb, 1979; Fuentes, 2002).

Tranquilización: es la producción de un estado de quietud mental en el que se evita la ansiedad o la aprensión con el uso de cualquier agente que tenga efecto calmante o atarácico y en su expresión más simple es calmar la hiperexcitabilidad de un paciente, sin que se produzca sueño o analgesia. Etimológicamente proviene del vocablo griego *ataraktos* que significa sin molestia (Ramírez, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

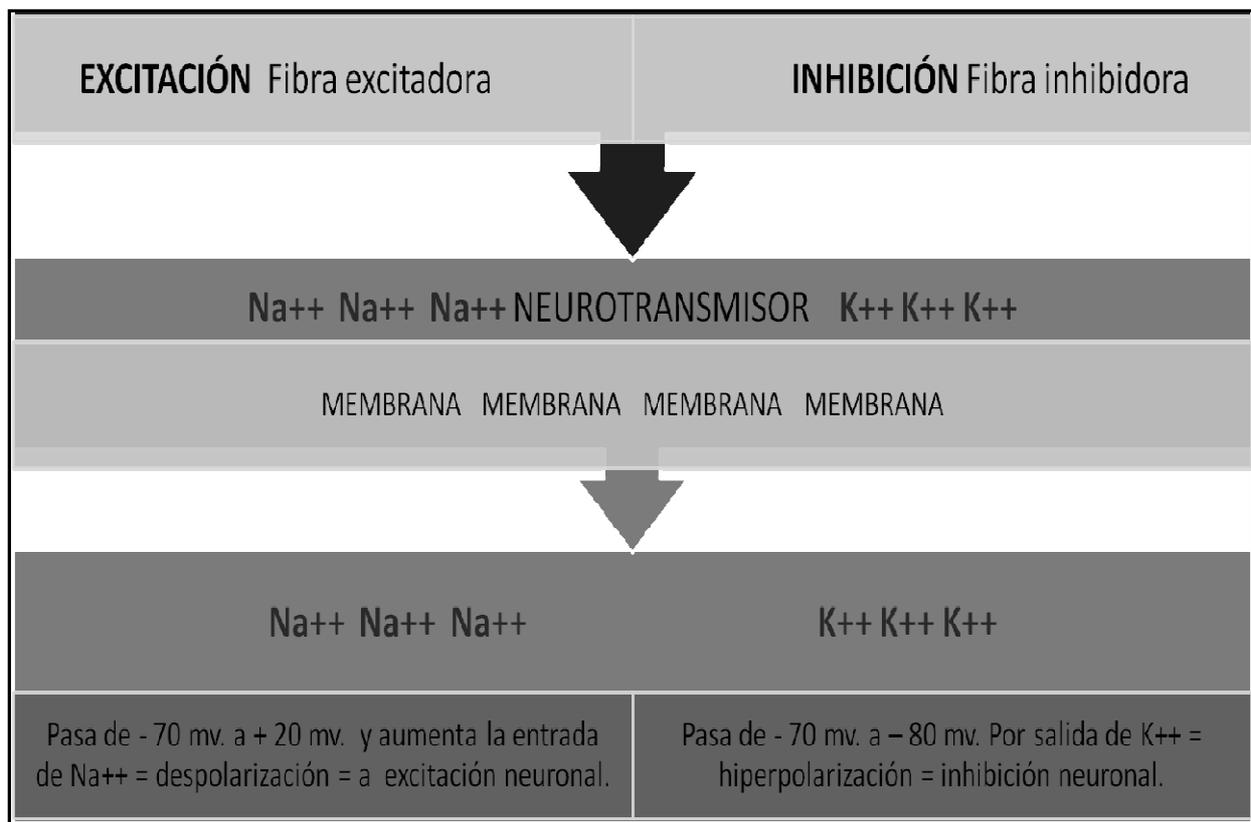
Sedación: consiste en una depresión central moderada, con la cual el paciente se encuentra despierto pero calmado y sin tensión nerviosa, al igual que el estado anterior es carente de analgesia (Ramírez, 2002).

6.5 Generalidades Sobre La Anestesia.

Los fármacos que actúan a nivel de SNC, lo hacen una vez que han atravesado la barrera hematocefálica o directamente por afinidad selectiva, ya que es un órgano con el metabolismo muy acelerado (Ruiz y Hernández, 2005).

Así por ejemplo, se sabe que el funcionamiento del SNC se observa con solo analizar las ondas eléctricas que despide. Por ejemplo, serán 50 ondas/seg; en un estado funcional normal de 5 – 15 ondas/seg en anestesia o coma; por el contrario serán 100 ondas/seg o más en casos de estados convulsivos (Ruiz, 2002; Ruiz y Hernández, 2005) (Fig. 10).

Figura 10. Representación gráfica de la excitación e inhibición del SN.



(Ruíz, 2010)

El uso de cada uno de los fármacos (ya sea excitadores o inhibidores) implica un conocimiento profundo de todo aquello que concierne al fármaco en cuestión, sin embargo, además de la clasificación anterior es necesario conocer los siguientes factores que determinan el tipo de contención química que se genera o que se debe utilizar desde la tranquilización, sedación o anestesia, considerando:

- Naturaleza de la operación.
- Especie animal y sus características fisiológicas.
- Susceptibilidad de especie.
- Estado de salud o enfermedad del paciente (Hernández, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

De esta forma, no será lo mismo intervenir a un canino que a un bovino, aunque la operación sea en esencia la misma, por ejemplo una cesárea, ya que en las vacas se realiza con el animal en pie, mediante tranquilización y anestesia regional o local; por otro lado, en los caninos se necesita por fuerza un método de anestesia general (Ruiz y Hernández, 2003).

Por otra parte, un animal que esta sano y que se quiera intervenir quirúrgicamente por ejemplo cirugía estética o zootécnica, no correrá el mismo riesgo que un sujeto que tenga que ser intervenido quirúrgicamente de emergencia. Otro factor a considerar, es que las cirugías en las distintas especies (considerando el sexo), serán menos problemáticas en los machos que en las hembras, sobre todo cuando se trata de manejo quirúrgico en el aparato reproductor (Ruiz y Hernández, 2005).

Finalmente, el MVZ deberá contemplar la interacción entre los fármacos que va a utilizar y así evitar sinergismos o antagonismos, por ejemplo la combinación de anestésicos con cloranfenicol suelen provocar prolongación de la anestesia, ya que este antibiótico provoca inhibición del sistema microsomal hepático. Este mismo efecto ocurre con los pacientes intoxicados con insecticidas organofosforados a los que posteriormente se les trata con fármacos que actúan sobre el SNC (Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

A continuación, se presenta una clasificación general de los fármacos que actúan en el SNC, así como las características del anestésico ideal, ya que la anestesiología veterinaria al igual que otras ciencias ha avanzado hasta el punto de que en nuestros días se conocen diferentes anestésicos que se pueden clasificar de la siguiente manera, como se presenta en el cuadro 2.

Cuadro 2. Clasificación de los anestésicos.

<p>ANESTESIA GENERAL CON AGENTES LÍQUIDOS O GASES</p>	<p>ANESTÉSICOS VOLÁTILES POR INHALACION</p>	<p>Halotano Sevofluorano Isoflurano Enflurano Ciclopropano Éter Cloroformo Óxido Nitroso (Protóxido de nitrógeno)</p>
<p>ANESTESIA GENERAL CON AGENTES INYECTABLES</p>	<p>ANESTÉSICOS FIJOS</p>	<p>Barbitúricos Disociativos Esteroidales Neuroleptoanalgesia Neuroleptoanestesia Hidrato de Cloral Propofol Imidazólicos (Etomidato) Anestesia Equilibrada Fija</p>

(Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; Pawson y Forsyth, 2008)

El anestésico ideal

Hasta el momento no existe el anestésico ideal, pero de existir tendría que reunir las siguientes características:

- Que no necesite biotransformarse.
- Que no sea tóxico ni irritante.

- Que no deprima las funciones vitales, como la respiración o la función cardiaca.
- Que logre inducir a la anestesia en un corto tiempo y sin forcejeos para propiciar una recuperación rápida y segura recuperación.
- Que pueda existir un antídoto específico para él (como la Naloxona es el antídoto del Fentanyl).
- Que sea útil en todas las especies.
- Que sea barato, estable y fácil de usar.
- Que no sea flamable, ni explosivo.
- Que reduzca el sangrado capilar o que no lo fomente.
- Que provoque buena relajación, inconciencia, inhibición de reflejos y pérdida de la sensibilidad.
- Que no dañe la capa de ozono, en el caso de los anestésicos inhalados (Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 2006).

Con lo referido anteriormente, la selección de un método anestésico determinado, depende de la evaluación integral del paciente, para lo cual se deberá considerar lo escrito en el capítulo de evaluación preanestésica y ECOP de este documento.

Por otra parte, las constantes fisiológicas (KF) se valoran en los períodos: pre, trans y post-anestesia y se tomará nota de ellas, ya que estas ayudan a conocer mejor el estado del paciente (Hernández, 1989; Pacheco, 1991; Alavez, 2008).

6.6 Fases Y Planos De La Anestesia.

Las alteraciones sufridas por un organismo bajo anestesia se pueden clasificar en general por sus manifestaciones clínicas en cuatro etapas y cuatro planos, estas observaciones se realizaron en base a los efectos producidos por el éter (Litter, 1992) y que también son estudiados en la Anestesia Balanceada.

En los siguientes párrafos se hace la descripción de las fases anestésicas por las que transcurre el paciente anestesiado, haciendo hincapié en aquellos signos que presenta en cada una de ellas.

Fase I: De analgesia, inducción a la anestesia o de movimientos voluntarios.

Corresponde a la acción del anestésico sobre los centros corticales superiores, lóbulo prefrontal especialmente. Comienza desde la primera inhalación del anestésico y termina cuando el paciente pierde la conciencia (Sumano y Ocampo, 2006). Se caracteriza por un estado de anestesia ligero, no apto para cirugía (Sumano y Ocampo, 2006; Serna, 2000).

El paciente en este período está aún consciente; experimenta una sensación de calor y de sofocación, a veces cursa con mareo, embotamiento y sensación de ardor en la garganta, nariz y ojos (acción irritante del gas o vapor en la anestesia inhalada). Pueden existir alucinaciones auditivas, ruidos, zumbidos y estímulos visuales (luces), debido a la depresión de los centros superiores. En el caso de humanos, algunos individuos experimentan la sensación de flotar en el espacio (Meyers *et al.*, 1982; Ausina, 2002).

Es importante la existencia de analgesia, sin pérdida mayor del tacto y otros sentidos. Otro rasgo importante es la amnesia; el paciente recuerda poco o nada los acontecimientos, por ejemplo, las maniobras operatorias que puedan realizársele y presentar los siguientes signos:

1. La respiración puede ser irregular, pero en general es normal, a menos que el anestésico sea irritante (éter), en el que el paciente puede retener el aliento.
2. La pupila es de diámetro normal y reacciona bien a la luz.

3. Los globos oculares conservan su motilidad voluntaria.
4. Los reflejos palpebral, corneal, conjuntival, faríngeo, laríngeo, cutáneos y peritoneal, entre otros están presentes.
5. El tono muscular está conservado.
6. El pulso puede ser rápido, debido a la excitación psíquica por miedo y aprehensión.
7. La presión arterial puede aumentar, debido a la misma circunstancia.
8. El electroencefalograma muestra ondas rápidas y de bajo voltaje, que corresponden a desincronización a nivel cerebral (Litter, 1992).

La tensión induce la liberación de catecolaminas, por lo que habrá aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y midriasis, sin embargo el equilibrio realizado por la acetil colina (Ach) provoca la emisión de heces y orina (Sumano y Ocampo, 2006).

Fase II: Excitación, delirio o movimientos involuntarios.

Corresponde a la acción depresora del anestésico sobre los centros corticales superiores, incluyendo las áreas sensitivas y sensoriales. También se deprime el sistema activador ascendente reticular (SRA) del mesencéfalo, con pérdida de la conciencia y sueño (Gómez *et al.*, 2001). Este período comienza justamente con la pérdida de la conciencia y termina en la anestesia quirúrgica, evidenciada por una respiración regular y rítmica. No existen signos subjetivos y aparece un estado de excitación motora y liberación emocional; pueden existir movimientos de los miembros, aullidos, salivación y deglución (Ruiz y Hernández, 2005); los signos se presentan de la siguiente manera:

1. La respiración es rápida, irregular, con exageración de todos los reflejos respiratorios. Si el gas o vapor anestésico es irritante, puede producirse una apnea refleja o tos, después de las cuales una inspiración profunda es capaz de provocar una concentración alta del anestésico en la sangre, con el consiguiente peligro. El anestesista trata siempre de pasar rápidamente este período, pero si el paciente se encuentra en apnea, debe disminuirse y si fuese necesario suprimir la entrada del anestésico.
2. La pupila está dilatada, debido a que durante la excitación se produce una descarga simpática adrenal, secreción de adrenalina que provoca dicha midriasis. El reflejo pupilar está presente.

Los globos oculares conservan su motilidad y sus movimientos pueden ser rápidos e irregulares.

3. Los reflejos están conservados y algunas veces exagerados por la parálisis de la inhibición. Puede existir vómito, acompañado de movimientos de deglución y de arcadas.
4. El tono muscular está conservado y aumentado, como todos los reflejos, lo que torna inconveniente la realización de cualquier intervención quirúrgica.
5. El pulso está acelerado debido a la excitación y a la descarga simpático adrenal.
6. La presión arterial suele estar elevada por la misma causa.
7. El electroencefalograma muestra ondas de alto voltaje y menor frecuencia (sincronización) que en el período anterior (Gómez *et al.*, 2001; Serna, 2000; Sumano y Ocampo, 2006).

Fase III: Anestesia quirúrgica.

Corresponde a la depresión de los centros del tallo cerebral y de la médula espinal fundamentalmente. Comienza con la regularización de la respiración, seguida de la pérdida del reflejo palpebral y termina con la aparición de la parálisis respiratoria. En este período el paciente se tranquiliza, los reflejos desaparecen, se pierde totalmente la sensibilidad y la temperatura corporal descende gradualmente, lo que se debe sobre todo a la parálisis del centro termorregulador, de acuerdo con lo descrito anteriormente en la ley de la parálisis descendente de Jackson (Litter, 1992).

Planos de la fase III.

Guedel ha dividido el período III en 4 planos de acuerdo con la profundidad de la anestesia, lo que es sumamente útil en lo que se refiere al tipo de intervención quirúrgica que el cirujano realiza (Ramírez, 2002) y que se describen a continuación:

Plano 1 (ligero): Comienza con la pérdida del reflejo palpebral y termina cuando los ojos quedan inmóviles. Se caracteriza por la respiración regular y profunda. La FC y presión arterial tienden a ser normales e irregulares. En este plano se realizan intervenciones quirúrgicas sencillas, que no involucran cavidades, como curaciones, debridación de abscesos y atención de heridas. En caso de los equinos se presenta nistagmo marcado, midriasis con reflejo peritoneal y abdominal marcados, por

otra parte, en los caninos se presenta respiración costoabdominal con analgesia ligera (Ruiz *et al.*, 2002).

Plano 2 (fase media): Comienza con los ojos fijos y termina con la parálisis de los músculos intercostales inferiores. Se caracteriza por la ausencia de movimientos de los globos oculares y por la disminución de la profundidad de la respiración y del volumen tidal. Se produce un descenso suave o mediano de la FC y de la presión sanguínea. Por otra parte si se manipulan los órganos abdominales puede producirse bradicardia por reflejo vagal. La cirugía mayor, que involucra la apertura y cierre del abdomen requieren de un plano más profundo (Litter, 1992; Gómez *et al.*, 2001). Disminuyen los reflejos abdominales y la FC, la respiración es más lenta. Algunos reflejos están inhibidos (podal y rotuliano) y otros todavía no (corneal, palpebral, peritoneal y anal) (Ruiz *et al.*, 2002).

Plano 3 (plano quirúrgico): Comienza con la parálisis de los músculos intercostales inferiores y termina con la relajación de todos. Está caracterizado por la disminución de la respiración torácica, el aumento de la respiración abdominal y la relajación muscular acentuada, la FC es regular y hay presencia de miosis. Este plano es requerido para abrir y cerrar el abdomen: abolición del reflejo peritoneal y relajación de los músculos de la pared abdominal, para laparotomías o celiotomías laboriosas y también para las obstétricas: relajación uterina (Litter, 1992; Gómez *et al.*, 2001). Debido a la inhibición del centro termorregulador en el hipotálamo se presenta hipotermia; existe buen llenado capilar en las mucosas, así también todos los reflejos están abolidos excepto el anal en equinos (Serna, 2000; Ruiz *et al.*, 2002).

Plano 4 (plano profundo): Comienza con la parálisis completa de los músculos intercostales y termina con los del diafragma. Se caracteriza por alteraciones como respiración irregular incluyendo la abdominal diafragmática, apnea y oxigenación inadecuada; taquicardia, hipotermia, hipertensión; algunos reflejos están ausentes como el anal, hay flacidez muscular y el retorno capilar es deficiente, hay hipotermia marcada. En este momento es necesario emplear estimulantes del SNC para evitar llegar a la siguiente fase (Ruiz *et al.*, 2002).

Muy pocas intervenciones se realizan en este plano, algunas torácicas y abdominales, sin embargo requiere siempre una respiración controlada (artificial) realizada por el anestesista (Litter, 1992).

Tomando en consideración el electroencefalograma, este muestra al principio ondas de alto voltaje y lenta sincronización, rasgos que van disminuyendo a medida que se profundiza la anestesia y los trazados corresponden a los niveles electroencefalográficos de anestesia III, IV, V y VI, en los planos 1, 2, 3 y 4 respectivamente (Litter, 1992).

Fase IV: Parálisis bulbar.

En el pasado, se consideró una cuarta etapa llamada etapa de parálisis bulbar o medular (para cardiorrespiratorio). Actualmente no se considera como una etapa, sino como un accidente que no debiese llegar a ocurrir (Serna, 2000; Ramírez, 2002; Ruiz, 2006).

Corresponde a una acción depresora definida de los anestésicos generales sobre los centros bulbares, que pone en peligro la vida del paciente. Este período comienza con la detención de la respiración y termina con el paro cardíaco, o sea la muerte. Como puede observarse, el centro bulbar más sensible es el centro respiratorio, mientras que el centro vasomotor se afecta al final. En este sentido, la respiración superficial e irregular del plano 4 del período III cesa del todo, y la anoxia consiguiente lleva a la muerte en 2 a 5 minutos (Litter, 1992; Gómez *et al.*, 2001); los signos por los cuales se manifiesta esta fase son:

1. La respiración, como se expresó, cesa antes del paro cardíaco, de manera que si en este momento se detiene la administración del anestésico y se practica la respiración artificial con lo que la circulación lleva la sangre al pulmón, eliminándose rápidamente la droga y el enfermo vuelve al período III.
2. La pupila está ampliamente dilatada y paralizada, lo que se debe especialmente a la anoxia.
3. Los globos oculares están fijos y secos con desaparición de la secreción lagrimal.
4. Los reflejos superficiales y profundos están ausentes, aunque también se observa que los esfínteres se relajan, de manera que el recto y la vejiga se vacían.
5. El tono muscular está completamente abolido (flacidez extrema).

6. El pulso es rápido y débil hasta desaparecer. La presión arterial cae, llegando a ser irregistrable, lo que se debe a la parálisis del centro vasomotor y a la depresión cardíaca por anoxia, que lleva al paciente a un estado de hemoconcentración.
7. Existe la presentación de hipotermia, con la subsecuente salida de heces y orina, ya que se pierde el reflejo anal.
8. El electroencefalograma muestra la disminución de la actividad eléctrica que conlleva a la muerte, correspondiendo al nivel electroencefalográfico VII, así mismo vuelven los reflejos, la respiración se acelera y pueden aparecer vómitos, algunas veces existe un corto período de excitación en el post-operatorio, pero luego se produce un efecto hipnótico, que lo lleva a la muerte (Litter, 1992; Ruiz *et al.*, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

6.7 Componentes Fisiológicos De La Anestesia.

Mediante el conocimiento de los siguientes componentes fisiológicos, el MVZ es capaz de proporcionarle al paciente una anestesia equilibrada, con la cual el individuo sometido a este proceso presenta una menor cantidad de reacciones adversas. Por esta razón, las técnicas de anestesia equilibrada ofrecen al anestesiólogo una forma multimodal de tratar el dolor, no sólo con el objetivo de bloquear la respuesta autónoma al estímulo quirúrgico y controlar el dolor post - operatorio, sino también de evitar un cuadro de hipersensibilización, el cual pone en mayor riesgo al paciente de padecer dolor post - quirúrgico. Así también, esta técnica permite una menor utilización de anestésicos e hipnóticos (Fuentes, 1992; Ibanovichi y García, 2005; Tendillo y Santos 2006; Ibanovichi *et al.*, 2007; Tendillo, 2008).

El término “anestesia” debe indicarle al MVZ anestesiólogo que el paciente en el transcurso de una cirugía debe estar dormido (hipnosis), no debe moverse (relajación muscular) y no debe sentir el dolor producido por el procedimiento quirúrgico (analgesia). Dada la poca monitorización que normalmente se aplica a nuestros pacientes, es difícil el reconocimiento del dolor en un animal anestesiado, y con ello, si el grado de hipnosis es suficiente, el paciente no podrá moverse, pero probablemente sí pueda sentir dolor (Ibanovichi *et al.*, 2007; Tendillo, 2008).

Los componentes fisiológicos de la anestesia son esencialmente cuatro y se describen a continuación:

1. El sensorial: comprende a la analgesia, analgesia ligera y a la analgesia profunda.
2. El motor: este regula el músculo esquelético y se observa por medio de la relajación ligera, mediana y total flacidez muscular.
3. El reflejo: esta controlado por el SNA y particularmente se ve afectado cuando el paciente entra en la fase IV.
4. El mental: este establece los niveles de conciencia con respecto al ambiente y se observa como sueño ligero, profundo y ocasionalmente un estado de delirio, debido a un mal manejo de la anestesia (Ruiz y Hernández, 2005).

6.8 Teorías Sobre Los Mecanismos De Acción De Los Anestésicos.

a) Teoría coloidal.

Claude Bernard (1875), de forma inicial, fue él quien la propuso, para posteriormente Bancroft y Richter (1931), la sustentaran. En este sentido, estos autores propusieron que una agregación reversible de coloides celulares es la causa de la anestesia, donde el cloroformo, ciclopropano y cloruro de etilo, producen la despolimerización de los microtúbulos citoplásmicos, reduciendo con esto el movimiento y corriente protoplásmica (Hardman, 2003; Aguilar, 2005).

b) Teoría de los lípidos.

Meyer y Overton (1901), plantearon la afinidad del anestésico por los lípidos y con esto su actividad depresiva, por esta razón y dado que el SNC y las membranas de las neuronas contienen lípidos, se determina que el anestésico es afín a este tejido, debido a su solubilidad con los lípidos, sin embargo, esta teoría se ensayó con aceites de origen vegetal y no con lípidos del tejido nervioso. Actualmente se sabe que alcaloides depresores del SNC no se ajustan a este patrón, dado que actúan preferentemente con proteínas y no con lípidos (Hardman, 2003; Aguilar, 2005).

c) Teoría de la tensión superficial o de la adsorción.

Traube (1904) y Lillie (1909), determinaron que la acumulación de sustancia narcótica fuera de las células, disminuye la tensión superficial y con esto se expresa su actividad anestésica.

Clemens y Wilson (1962), comprobaron que el óxido nitroso, ciclopropano, halotano y cloroformo; disminuyen la tensión superficial en la interfase grasa – agua, de tal suerte, que la adsorción de los agentes anestésicos afectan la constante dieléctrica y permeabilidad de la membrana, alterando con esto la función enzimática involucrada en el proceso de fosforilación oxidativa y transporte de electrones (Hardman, 2003; Aguilar, 2005).

d) Teoría de Wilson (1949).

Basa su teoría en el hecho de que la síntesis de acetilcolina depende del metabolismo de los carbohidratos, por eso los diferentes anestésicos afectan el metabolismo de la Ach en el SNC alterando su funcionamiento (Serna, 2000).

e) Teoría de Iceberg o de Pauling (1961).

Los anestésicos provocan la formación de microcristales dentro de las células, que están formados por grandes uniones de iones hidrógeno produciendo complejos de hielo molecular que atrapan proteínas cargadas eléctricamente provocando trastornos en la actividad eléctrica del cerebro. En ese mismo año Miller propuso una teoría similar donde estos microcristales tapan los poros de las membranas de las neuronas, sin embargo en 1965 Benson y King postularon que bajo este esquema ni el óxido nitroso ni el cloroformo tendrían efectos anestésicos, pero pueden explicar la anestesia por hipotermia (Serna, 2000).

f) Teoría de las alteraciones bioquímicas.

Se refiere a las alteraciones bioquímicas que ocurren simultáneamente con la anestesia, que inhiben el metabolismo oxidativo y la fosforilación oxidativa. Esto se realiza con anestésicos in vitro y a grandes concentraciones de éstos (Ruiz y Hernández, 2005).

g) Teoría neurofisiológica.

Se basa en disminuir la excitabilidad de la sinapsis, provocar hiperpolarización de la membrana neuronal y evitar el paso de Na^+ y K^+ (Ruiz y Hernández, 2005).

h) Teoría de la permeabilidad celular.

Yamaguchi y Okumura (1963), observaron que el éter, cloroformo y uretano, disminuye de forma selectiva la permeabilidad de la membrana de las células del sistema nervioso central a los iones

de Na^+ , impidiendo con esto que disminuya la resistencia de la membrana y alejándola de su nivel de descarga, teniendo como resultado la atenuación de la espiga de despolarización. El proceso de narcosis logrado mediante la aplicación de diferentes preparados, se relaciona de forma íntima a las propiedades fisicoquímicas de los anestésicos, los cuales provocarán cambios sustanciales en la permeabilidad de la membrana, cambios en la velocidad de su maquinaria metabólica, ya sea; caída en la tensión de oxígeno o bloqueo de la fosforilación oxidativa, proceso este inducido mediante la aplicación de barbitúricos (Hardman, 2003; Aguilar, 2005).

Sin embargo, el verdadero mecanismo de acción de los anestésicos aún es motivo de investigaciones, por lo cual pese a lo antes mencionado se citan también los siguientes aspectos que englobarían a los efectos generalizados de los anestésicos en su sitio de acción:

- Que los axones disminuyen sus despolarizaciones.
- Que las terminales presinápticas reducen la cantidad de neurotransmisor liberado.
- Los sitios receptores presinápticos disminuyen su capacidad de respuesta.
- Que la membrana postsináptica al aumentar el umbral de estimulación hace más difícil el potencial de acción.
- Que los circuitos neuronales inhibidos aumentan su potencia.

6.9 Evaluación Preanestésica.

Dado que el estudio del SNC es complicado desde cualquier punto de vista, se hace notar para fisiopatólogos y farmacólogos que es de gran utilidad considerar la llamada "*Ley de la parálisis descendente de Jackson*", que establece lo siguiente: las funciones cerebrales complejas y las más recientemente adquiridas son las fácilmente alteradas y se explica de la siguiente manera: cuando se trata de actuar con fármacos como los anestésicos generales, estas funciones se van perdiendo en forma descendente; de tal forma que primero se perderán las funciones corticales, después las subcorticales y por último las bulbares, en donde se sobreentiende que habrá paro bulbar y por lo tanto, paro cardiorrespiratorio (Ruiz y Hernández, 2005).

El uso de cada uno de los fármacos implica un conocimiento profundo de todo aquello que concierne al medicamento en cuestión, sin embargo, además de lo anterior es necesario conocer los siguientes factores que determinan el tipo de contención química que se genera, de acuerdo con Fuentes (2002), Ramírez (2002), Soberanes (2005), Ruiz *et al.*, (2006) y Picco (2007) se consideran los siguientes:

a) Edad.

Se debe tomar en cuenta, sobre todo los extremos de edad (cachorros o animales geriátricos), ya que en estos casos los pacientes pueden sufrir fácilmente de hipoglicemia, hipotermia, y deshidratación, entre otras alteraciones en el equilibrio ácido-base y por lo tanto, responder adversamente ante los efectos de la anestesia.

b) Sexo.

Es significativo para la anestesia sólo en hembras gestantes o lactantes.

c) Historia clínica.

En esta se deben incluir preguntas pertinentes que orienten hacia el manejo anestésico más adecuado, éstas pueden ser tan generales como los cambios de apetito, comportamiento, tolerancia al ejercicio, historia reproductiva, medicación reciente, reacción a ciertos fármacos e incluso anestесias previas, problemas médico – quirúrgico presentes, duración de la enfermedad, intensidad de los signos y compromiso sistémico, entre otros.

d) Examen Físico.

Deberá ser general, tanto en dinámica como en estática, se pondrá especial atención en los sistemas cardiovascular, respiratorio, renal y nervioso, así como en órganos vitales como el hígado, para con ello realizar la evaluación de los reflejos periféricos que están relacionados con la profundidad de la anestesia. Se debe evaluar de forma individual cada sistema orgánico tomando en cuenta los siguientes puntos, sugeridos por Ramírez (2002):

- Sistema Cardiovascular
 - a) Frecuencia y ritmo cardíaco.
 - b) Intensidad del latido.
 - c) Calidad del pulso y correlación con la frecuencia cardíaca.
 - d) Tiempo de llenado capilar.
 - e) Coloración de las membranas mucosas.
 - f) Sonidos cardíacos.
- Sistema Respiratorio
 - a) Frecuencia respiratoria.
 - b) Profundidad y calidad de la respiración.
 - c) Coloración de las membranas mucosas.
 - d) Sonidos respiratorios.
 - e) Palpación de la tráquea.
 - f) Presencia de tos o de descarga nasal.

- Sistema Nervioso
 - a) Estado mental y comportamiento.
 - b) Función motora y capacidad sensorial.
 - c) Presencia de traumatismo craneal o vertebral.
- Aparato Urinario
 - a) Palpación renal, sobretodo en gatos (tamaño y presencia de dolor).
 - b) Palpación vesical (tamaño y forma).
- Piel
 - a) Estado de hidratación.
 - b) Presencia de masas, ectoparásitos, quemaduras y/o dermatitis.
- Aparato Digestivo
 - a) Distensión abdominal y presencia de dolor, evidencia de diarrea y/o vómito.
- Sistema Músculo – esquelético
 - a) Conformación torácica, daño a la pared torácica, presencia de fracturas y debilidad muscular.
- Cabeza y cuello
 - a) Trauma cráneo encefálico, epistaxis, daño a las vías aéreas o al cuello, apertura de la mandíbula, movimientos o posición anormal.

e) Evaluación de laboratorio.

Es considerable tener un marco de referencia con respecto a su estado general, realizando las siguientes pruebas básicas para el control preanestésico:

- Hemograma.
- Tiempos de coagulación.
- Proteínas plasmáticas.
- Química sanguínea para evaluar la función hepática (ALT, AST, FAS), así como para la valoración indirecta del riñón (urea y creatinina).
- Examen general de orina.

f) Preparación preanestésica.

En este punto se debe considerar que el ayuno de los pacientes es importante, para evitar que el paciente vomite cuando esta anestesiado, en este sentido los tiempos recomendados por (Ruiz *et al.*, 2006) son:

- Ayuno de sólidos:
 - Perros grandes 12 horas.
 - Perros chicos 8 a 12 horas.
 - Gatos y cachorros 6 horas.
- Ayuno de líquidos:
 - Perros grandes 6 horas.
 - Perros chicos 4 horas.
 - Gatos y cachorros 1 a 2 horas

g) Grado de hidratación.

Los fluidos generalmente se administran para alcanzar uno o más de los siguientes objetivos terapéuticos:

- Restaurar el volumen de fluidos actual a su volumen normal.
- Corregir el desbalance electrolítico.
- Reestablecer el balance ácido - base normal.
- Proveer suplementación nutricional
- Mantener una vía permeable que permita la administración de fármacos en caso de una emergencia anestésica (Picco, 2007).

h) Características anatómicas de la cabeza.

Este punto tiene mayor relevancia en individuos con braquicefalia, ya que en estos normalmente su patrón respiratorio es restrictivo, lo que limita en muchas ocasiones la utilización de

anestésicos fijos, por lo que razas como el bulldog inglés, bulldog francés y el pug, entre otros, en el protocolo anestésico se deberá contemplar el uso de anestesia inhalada (Ibancovich y García, 2006).

Por otro lado, por sus características anatómicas de la cabeza los perros se clasifican como sigue:

- Braquicéfalo: cráneo cuyo ancho de lado a lado es de 80% que tiene de frente a atrás, tomando como medida 100%.
- Dolicocefalo: cráneo alargado e índice cefálico de 75% o menos y este es el de lo ancho respecto a lo largo del cráneo.
- Mesencéfalo: craneo que se encuentra entre un índice de 75 - 80%.

i) Enfermedad preexistente.

Es necesario considerar el estado fisiológico de los órganos vitales, por lo que se recurrirá a la consulta de la clasificación de pacientes por riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists (ASA), que se describe a continuación:

Riesgo 1: Todos aquellos pacientes sanos que son sometidos a cirugía electiva y que no tienen un desorden orgánico, fisiológico o bioquímico (ovariohisterectomía, castración, otectomía, caudectomía, neoplasias, entre otros).

Riesgo 2: Pacientes que presentan una enfermedad preexistente de ligera a moderada, que no involucra cavidades y no tiene manifestaciones sistémicas (fracturas, tumores, deshidratación, obesidad).

Riesgo 3: Pacientes que presentan enfermedades de cavidades o sistémicas como deshidratación, nefritis compensada, insuficiencia valvular (insuficiencia valvular mitral y tricuspídea) y neumotórax, que si bien es cierto son padecimientos sistémicos severos que no ponen en peligro la vida.

Riesgo 4: Individuos con enfermedades preexistentes y alteraciones sistémicas severas que se tienen que corregir antes de la anestesia, ya que ponen en riesgo la vida, ejemplo de ello es la uremia, caquexia, ruptura de bazo, insuficiencia renal o cardiaca, entre otras.

Riesgo 5: Pacientes moribundos y que pueden morir en menos de 24 horas, a menos que se les practique o no intervención quirúrgica (Soberanes, 2005; Ruiz y Hernández, 2005).

j) Medicación adjunta.

Se refiere a todos los medicamentos y al apoyo terapéutico necesario para la estabilización de un paciente previo al procedimiento anestésico – quirúrgico dependiendo del problema médico en particular que presente el paciente y comprende la administración de elementos como son:

- Transfusión de sangre completa o de sus componentes.
- Terapia de líquidos (cristaloides y coloides).
- Oxigenoterapia (Oxígeno al 100%).
- Sustratos de energía (dextrosa al 5% o hasta el 50%).
- Diuréticos.
- Glucósidos cardiacos.
- Antiarrítmicos.
- Broncodilatadores.
- Desinflamatorios.
- Antibióticos.
- Anticolinérgicos.
- Inductores de la anestesia.

6.10 Expediente Clínico Orientado a Problemas (ECOP).

La mejor manera de recordar todos los eventos patológicos por los que cursa un paciente a lo largo de su vida es definitivamente registrarlos por escrito en un expediente. El sistema ECOP es un método creado en la década de los 60's por el Dr. Lawrence L. Weed y se trata de un instrumento de enseñanza hospitalaria. Es un modelo para clasificar u organizar en forma racional y secuencial las observaciones iniciales, así como continuas, que son necesarias para el estudio del paciente, aunque también registra la evolución clínica de un paciente. Tiene una base de funcionamiento muy sencilla, primero es enlistar todos los problemas de paciente (desde los muy graves hasta los menos importantes) y después agruparlos en una lista maestra, para simplificar el trabajo (Hernández *et al.*, 2005; Tachika, 2006).

Tachika (2006) describe que el ECOP tiene dos objetivos prácticos principales:

- 1) Enseñar al médico a buscar soluciones específicas para los problemas clínicos de cada paciente, para llegar finalmente a la identificación de la enfermedad que causa el o los problemas.
- 2) Evitar la “visión de túnel”, llamándose así por la tendencia que tienen las personas a ver únicamente lo que es más obvio para ellas. Es un error que cometen con frecuencia los MVZ, cuando se apresuran a dar un diagnóstico con base en un solo signo clínico o un solo dato de la anamnesis o historia clínica, sin considerar que probablemente hay otras patologías que causen la misma signología.

Componentes fundamentales del ECOP.

Los elementos que constituyen el sistema ECOP para la correcta evaluación propedéutica del paciente se enumeran a continuación:

1. Datos básicos (obtención de la base de datos)
 - a) Reseña
 - b) Anamnesis o Historia clínica

- c) Examen físico
- d) Pruebas de laboratorio y/o gabinete
- 2. Elaboración de la lista de problemas
- 3. Realización de la lista maestra
- 4. Descripción del plan diagnóstico inicial
 - a) Establecimiento del diagnóstico clínico presuntivo
 - b) Consideración de diagnósticos diferenciales
 - c) Elección de pruebas de laboratorio y/o gabinete
- 5. Instauración del plan terapéutico y recomendaciones
- 6. Notas de progreso y/o seguimiento del caso (Reyes, 2003; Tachika, 2006)

1. Datos Básicos.

El 80% de la investigación diagnóstica se basa en un buen examen físico e historia clínica, el 20% restante corresponde a las pruebas de laboratorio. Los datos básicos son un punto fundamental a seguir en una investigación clínica, si no se realiza se estará dando golpes de ciego y el cliente pagando los costos (Hernández *et al.*, 2005).

a) Reseña: es la descripción precisa de datos característicos, que se realiza en forma ordenada para individualizar un animal de cualquier especie, raza o variedad. El orden en que deben obtenerse los datos, según diversos autores como Pacheco y González (1991) es la siguiente:

1. Especie.
2. Raza.
3. Sexo.
4. Color
5. Edad.
6. Peso.
7. Alzada.
8. Función zootécnica.
9. Señas particulares.

10. Observaciones.
11. Fecha y lugar de la reseña.
12. Nombre del propietario incluyendo dirección con código postal, teléfono particular y celular, así como el correo electrónico.
13. Nombre y firma de quien hizo la reseña.

La herramienta diagnóstica más importante de la cual dispone el MVZ, es su capacidad para realizar una anamnesis completa y una cuidadosa exploración física, ya que de esta manera se evita el empleo innecesario de pruebas diagnósticas y por lo tanto los costos para el propietario. Esta exploración puede también ayudar a determinar las pruebas de laboratorio o gabinete a realizar (Jones, 1996; Ocampo *et al.*, 2004).

b) Historia Clínica y anamnesis: son los antecedentes del enfermo que se obtiene por medio del interrogatorio que se le hace al propietario o encargado de los animales. En conjunto se deben considerar los signos, estos son subjetivos y difíciles de valorar por tratarse de animales (Ruiz, 1987; Hernández, 1989). La historia clínica se debe tomar con cuidado, lo más completa posible y debe incluir los siguientes datos:

1. Fecha de ingreso o evaluación propedéutica
2. Identificación del dueño y su mascota
3. Motivo de la consulta: es justamente lo que más preocupa al dueño, se debe dejar que el mismo lo describa, preguntando después para aclarar el problema.
4. Historia de la enfermedad actual: se obtiene por medio de un interrogatorio ordenado lógico de preguntas acerca del motivo de la consulta y se refieren a la localización del problema, gravedad, calidad, inicio, duración, frecuencia, factores que aumentan o disminuyen los signos que presenta el paciente.
5. Historial médico anterior: es de gran importancia, ya que debe incluir enfermedades del paciente desde cachorro, accidentes, alergias y/o cirugías. Puede ayudar a establecer el diagnóstico o bien a escoger la terapia correcta.

6. Estado actual de salud: describe la condición del animal con respecto a varias áreas de interés, puede indicar el grado de exposición a situaciones de riesgo. En este aspecto se debe incluir el régimen alimenticio, cantidad de ejercicio que realiza y si está bajo tratamiento médico.
7. Revisión de sistemas: consiste en hacer preguntas en primera estancia sobre los aparatos y/o sistemas involucrados con los signos que el paciente presente, dejando al final aquellas preguntas sobre los aparatos y/o sistemas aparentemente no afectados.
8. Historial de medicina preventiva: en este punto se hará una descripción de sus vacunas, desparasitaciones, viajes del paciente y las condiciones en que las realizó, datos sobre el ambiente en el que vive, entre otros (Ruiz, 1987; Pacheco y González, 1991; Reyes, 2003a; Ocampo *et al.*, 2004).

Es muy importante al elaborar la historia clínica saber escuchar al cliente, hacerlo entrar en confianza, hablar con términos claros y comprensibles e ir tomando nota de las respuestas. Es importante tomarla sin prisa y con consideración al cliente. De forma general se puede decir que la anamnesis debe abarcar los siguientes tres aspectos:

- a) Condiciones individuales y del medio observables por el clínico al momento de la consulta.
- b) Antecedentes patológicos y hereditarios, datos que deben obtener por medio de la interrogación en sí enfocada al problema en cuestión.
- c) Signos subjetivos del (os) paciente (s) en el estado actual.

Algunas preguntas sugeridas por Ruiz (1987) y Jones (1996) que se pueden realizar son:

1. Función que desempeña el animal: compañía, ornato, guardia, entre otras
2. Interrogar y observar el estado del albergue
3. ¿Que come, cuantas veces y que cantidad?
4. Fecha aproximada de inicio de enfermedad, ¿cuando lo notó enfermo?
5. ¿Cuál fue el signo que presentó al inicio de la enfermedad?
6. ¿Ha estado enfermo en otra ocasión?
7. ¿Hay otros animales enfermos?
8. Si tiene calendario de vacunación y desparasitación cubiertos

Otra forma de realizar el interrogatorio es por sistemas corporales, considerando lo descrito por Reyes (2003a):

1. ¿Ha notado problemas en piel o en orejas? (sistema tegumentario)
2. ¿Tiene anomalías cuando camina? (sistema músculo esquelético)
3. ¿Le ha observado toser? (aparato respiratorio)
4. ¿Es intolerante al ejercicio? (aparato cardiovascular, respiratorio y sistema músculo esquelético)
5. ¿Tiene cambios de coloración en la lengua y mucosas? (sistema cardiovascular y respiratorio)
6. ¿Algún problema en ojos? (aparato ocular)
7. ¿Tiene diarrea o constipación? (aparato digestivo)

c) Examen físico: éste puede ser general y/o especializado por sistemas, en particular, las herramientas que se pueden usar para obtener una buena exploración física son cuatro: la observación, palpación, auscultación y percusión. Se realizan de forma directa utilizando los sentidos o de forma indirecta por medio de aparatos. De esta forma Hernández *et al.*, (2005) recomiendan observar lo siguiente:

- a) Actitud o postura: considerada como la primera impresión anatómica que proporciona el paciente.
- b) Hábito o aspecto: es la observación clínica del estado de salud del paciente.
- c) Comportamiento: se refiere así a la etología característica de los perros y gatos en este caso.
- d) Estado nutricional o de carnes: es la forma de evaluar la condición corporal de un individuo, al momento de realizar el examen físico.
- e) Constantes fisiológicas: son los parámetros normales de las funciones corporales, por ejemplo: temperatura (T°C), pulso, frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y tiempo de llenado capilar, entre otras.

d) Examen (es) de laboratorio: son todos aquellos análisis que permiten al médico evaluar de mejor manera la salud o enfermedad de un paciente, entre ellas se puede citar la utilización de pruebas

coproparasitoscópicas, examen general de orina (EGO), biometría hemática (BH) y química sanguínea (QS) (Soberanes, 2005).

2. Elaboración de la lista de problemas.

Después de identificar los problemas, éstos se deben anotar en una lista que lleve un orden de importancia, asignándole a cada una de estas un número arábigo progresivo (1, 2, 3,...∞), es decir en este punto se describe cualquier cambio que sufra el sujeto ya sean actitudes o anormalidades que presente el individuo y que requiera tratamiento o de una exhaustiva evaluación diagnóstica. Se tiene que tomar como signo clínico principal algún problema que el propietario haya visto y que al MVZ le sea fácil evaluar, por ejemplo: convulsiones (Tachika, 2006).

3. Elaboración de la lista maestra.

Una vez hecha la lista de problemas, se revisa para determinar cuantos problemas principales existen y de ésta manera poder agruparlos. Los problemas maestros se eligen a partir de un estudio minucioso de la lista de problemas, para tratar de identificar los sistemas que presenten una anormalidad o patología, es decir, permite evaluar por grupos los problemas que presenta un paciente (Tachika, 2006)

4. Plan inicial.

Para elaborar este tipo de plan, es necesario que cada problema sea analizado desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, para de esta forma seleccionar las pruebas y/o exámenes de laboratorio, que permitan valorar el grado de enfermedad (Hernández *et al.*, 2005; Tachika, 2006).

El plan inicial se divide en tres: plan diagnóstico, plan terapéutico y plan informativo. Al respecto, Reyes (2003) y Tachika (2006) hacen recomendaciones en este sentido, las cuales se resumen a continuación:

Plan diagnóstico: en él se abarcan tres elementos:

1. Diagnóstico clínico presuntivo: éste se elabora en el momento en que estructura la lista maestra, pensando en los diferentes diagnósticos probables de cada uno de los problemas maestros.
2. Diagnósticos diferenciales: es importante considerar estos diagnósticos, ya que en caso de que las pruebas de laboratorio o gabinete descarten el diagnóstico presuntivo, se puede confirmar alguno de los diagnósticos diferenciales. La palabra DAMNIT puede ayudar a pensar en posibles diagnósticos diferenciales y se trata de un acróstico cuyo significado se presenta a continuación:

D = Degeneración, desarrollo, demencia.
A = Autoinmune, alérgico.
M = Metabólico, mecánico.
N = Nutricional, neoplásico.
I = Inflamatorio, iatrogénico, idiopático
T = Tóxico, traumático.

3. Selección de pruebas de laboratorio o gabinete: se realizan para confirmar o descartar diagnósticos presuntivos, no para ver que se encuentra o para ver que tiene el paciente y se deben registrar en un cuadro o tabla para mejorar su visualización, entonces a partir de esto se hace la toma de decisiones. Una vez establecidos los diagnósticos presuntivos, se procede a instaurar el tratamiento recomendado para cada uno de ellos (Soberanes, 2005).

5. Plan Terapéutico.

Lo ideal es evitar el tratamiento hasta no conocer la causa específica del problema, o por lo menos hasta tomar las muestras para el laboratorio, ya que los resultados emitidos por esta instancia pueden ser afectados por la terapéutica empleada. Este plan se puede subdividir en tratamiento de sostén, sintomatológico y etiológico (Hernández *et al.*, 2005).

6. Notas de Progreso.

Los problemas identificados en el paciente deben de reevaluarse a intervalos apropiados, que pueden ir de minutos, hasta horas o inclusive días. Su función primordial es registrar la evolución

clínica del paciente, a través de un acróstico propuesto por Reyes (2003), Hernández *et al.*, (2005) y Tachika (2006), que a continuación se describe:

- S** = Observaciones subjetivas (signos e historia clínica).
- O** = Observaciones objetivas (resultados de los análisis y examen físico).
- I** = Interpretación de dudas (valoración de los datos anteriores).
- P** = Plan de tratamiento (para cada problema, el plan diagnóstico y terapéutico deben ser revisados y actualizados).

De esta manera y por lo anteriormente citado, el ECOP permite recopilar datos de manera ordenada y precisa que evita la omisión de información para llegar al diagnóstico definitivo de una enfermedad o síndrome en el menor tiempo posible, con lo que se permite instaurar un plan terapéutico eficaz y correcto. Además de ser un archivo para el MVZ que le será de utilidad en cualquier momento en el que el paciente regrese a consulta (Hernández *et al.*, 2005).

Un expediente clínico incompleto, impreciso y desordenado, es un documento inútil que puede causar confusión, pérdida de tiempo y recursos. Cuando un ECOP se maneja de esta forma se impide el seguimiento del cuadro clínico. Se debe tener una preparación integral en el estudio de las ciencias médicas, para aplicar éste sistema en la práctica hospitalaria de las pequeñas especies. Los objetivos finales al realizar un ECOP de forma adecuada son: emitir un diagnóstico, obtener un pronóstico y aplicar un tratamiento (Tachika, 2006).

Cabe destacar que el sistema ECOP al ser utilizado de forma racional permite al MVZ dar un seguimiento del paciente, sin embargo, ésta herramienta debe ser conocida por todos los médicos que laboren en la clínica, ya que en las notas de progreso cada uno de ellos tendrá que firmar las observaciones que haya encontrado en el examen físico. En este sentido, se tendrá que utilizar un lenguaje claro y preciso para no crear confusiones en los médicos de otro turno, para que de esta manera se sigan las indicaciones para cada caso en particular (Hernández *et al.*, 2005).

En la figura 11 se muestra un ejemplo de formato del ECOP.

Figura 11. Formato de ECOP

**Consultorio Médico Veterinario
Can & Cat**



MVZ. Elisa Miranda Cortés
Calle 5 No. 368. Col. Higuera.
Atizapán de Zaragoza. CP. 52940
Teléfonos: 58229592 y 5539401962

**EXAMEN CLÍNICO ORIENTADO A PROBLEMAS
ECOP**

No. De expediente _____

1. Datos básicos.

Reseña e identificación.

Nombre del paciente: _____ Fecha de apertura: _____

Propietario: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ e - mail: _____

Especie: _____ Edad o fecha de nacimiento: _____

Sexo: _____ Peso: _____ Raza: _____

Función zootécnica: _____ Señas particulares: _____

Color de pelo: _____ Textura de pelo: _____

Temperamento: _____ Expresión facial: _____

Procedencia: _____

Historia Clínica

Motivo de la consulta: _____

Donde habita: _____

Hábitos y costumbres: _____

¿Habita con más animales, cuántos y cuáles? _____

¿Cómo es la relación entre ellos? _____

¿Come? **SI NO** Tipo de alimento, cantidad y frecuencia: _____

¿Vomita? **SI NO** Apariencia y frecuencia: _____

¿Defeca? **SI NO** Apariencia y frecuencia: _____

¿Orina? **SI NO** Apariencia y frecuencia: _____

¿Vacunas? _____

¿Desparasitaciones? _____

Tratamientos previos _____

Exploración del estado general

Actitud o postura: _____

Hábito o aspecto: _____

Comportamiento: _____

Estado nutricional: _____

T°: _____ FC: _____ FR: _____ Pulso: _____ TLLC: _____

Reflejo pupilar: _____ Tiempo de gestación: _____

Exploración por aparatos y sistemas

Tegumentario: _____

Grado de deshidratación: _____

Linfonodos submaxilares: _____

Retrofaríngeos: _____

Precapularees: _____

Poplíteos: _____

Palpación de tórax: _____

Ritmo cardiaco: _____ Ritmo de la respiración: _____

Palpación de abdomen: _____

Examen aparato reproductor: _____

Examen aparato urinario: _____

Examen sistema locomotor: _____

Examen sistema nervioso: _____

Examen de ojos: _____

Examen del aparato respiratorio: _____

Examen del aparato digestivo: _____

Examen de oídos: _____

Aparato cardiovascular: _____

Medicina preventiva

Vacuna	Fecha	Desparasitación	Fecha

2. Lista de problemas.

En orden de importancia.

Cambios, actitudes o anormalidades	Lista depurada

3. Plan inicial.

Plan de diagnóstico

Seleccione con una X:

D : Degenerativo

I : Infecciosa

A : Autoinmune

T : Traumática

M : Metabólico

G : Gastrointestinales

N : Neoplasias

SE : Síndromes especiales

I : Inflamatorias

O : Otro _____

Diagnóstico	Terapéutico	Pruebas de laboratorio

4. Notas de progreso.

Signo	Observaciones		Responsable	Costo
	S			
	O			
	I			
	P			

Diagnostico presuntivo: _____

Resultado de pruebas: _____

Tratamiento: _____

Próxima cita: _____

Firma _____

(Gonzales, 2008)

Toda vez, que el MVZ anesthesiólogo ha realizado la evaluación preanestésica, entonces podrá anestesiar a sus pacientes, no obstante cuando utilice anestesia fija, este profesional tendrá que conocer y/o recordar las fases y planos de la anestesia, ya que su conocimiento le indicará como mantener o retirar al paciente del estado anestésico (Ruiz y Hernández, 2005).

6.11 Anestesia Local (Analgésia local).

Este tipo de anestesia se define como aquella que actúa en forma directa sobre los nervios sensoriales y motores para producir la pérdida localizada y temporal de la sensibilidad, así como de la capacidad motora, sin acción en el SNC, es decir, sin afectar la conciencia del individuo (Fuentes, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Sumano y Ocampo, 2006).

Al respecto, el primer anestésico local que se utilizó fue la cocaína (*Erythroxilon coca*), la cual se ha documentado se usó por primera vez a principios del siglo XIX, sustituida posteriormente por la procaína sintetizada por Eihorn y finalmente se documentó el uso de la lidocaína o xilocaína aislada en 1943 por Löegren (Ruiz y Hernández, 2003).

Al igual que el anestésico general ideal, los anestésicos locales también poseen características deseables, entre las cuales se han citado las siguientes:

- Baja toxicidad
- Afinidad aumentada por el tejido nervioso local
- No irritante
- Efectos reversibles en un lapso adecuado de tiempo
- Breve período de latencia
- Prolongado efecto analgésico
- Que sea compatible con la adrenalina
- Soluble en agua, estable a la luz y calor (Ruiz y Hernández, 2005).

A continuación se hace una descripción general de las características farmacológicas de los anestésicos locales.

Origen y química.

Se dividen en dos grupos que son denominados genéricamente como derivados éster y derivados amida.

Los derivados éster son los siguientes:

- Cocaína
- Procaína
- Tetracaína
- Clorprocaína
- Propoxicaína
- Benzocaína

Por otra parte, entre los derivados amida se mencionan los siguientes:

- Lidocaína ó xilocaína
- Dibucaína
- Mepivacaína
- Etidocaína
- Prilocaína
- Bupivacaína
- Ropivacaína (Ahumada y Caballero, 2002; Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; Pawson y Forsyth, 2008).

Acción farmacológica.

En todos los casos anteriormente citados todos son anestésicos locales, sin embargo en el caso de la Lidocaína, esta también se utiliza como antiarrítmico. Estos fármacos están indicados en procedimientos menores (previo uso de anestesia basal no apta para cirugías), en animales viejos o con deficiencias en funcionamiento hepático, renal, respiratorio y/o cardiovascular. Por otra parte, un bloqueo epidural combinado con una anestesia general fija o inhalatoria puede ser útil en cirugías electivas de cavidad abdominal, como por ejemplo una ovariohisterectomía (Ahumada y Caballero, 2002; Hernández, 2002; Pawson y Forsyth, 2004).

Farmacodinamia.

Estos agentes se depositan por inyección en el tejido que se desea insensibilizar, donde se difunden a través de la grasa, tejido conectivo y fibroso, grandes vasos sanguíneos, cicatrices, edema, hemorragia, entre otros sitios. Todos los anestésicos locales contienen una porción lipófila, que facilita su penetración a través de la membrana del axón; y una porción hidrófila, que facilita su eliminación. Una vez distribuidos, estos llegan al tronco nervioso y actúan en los nodos de Ranvier, primero en las fibras nerviosas que carecen de mielina (tipo C), y posteriormente en las mielínicas (tipo A) (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Los anestésicos locales interfieren con el potencial de acción, evitando la despolarización axónica a consecuencia de un bloqueo de permeabilidad de la membrana del axón al sodio extracelular (Ahumada y Caballero, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Sumano y Ocampo, 2006).

Farmacocinética.

Los derivados éster son hidrolizados en el enlace éster por pseudocolinesterasas plasmáticas. Por otro lado, en los derivados amida, su biotransformación se lleva a cabo en el hígado, por hidroxilación del núcleo aromático, dando lugar a gran variedad de metabolitos no del todo identificables. La excreción es vía renal, excepto en el caso de la cocaína (Ruiz y Hernández, 2005).

Toxicidad.

Se debe casi siempre a su inyección intravenosa, ya sea por sobredosificación o de forma accidental, ya que casi nunca se presentan estas reacciones adversas a dosis altas aplicadas en el tejido (Ruiz y Hernández, 2005).

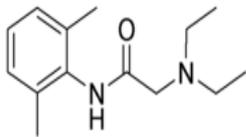
En SNC inducen un bloqueo neuronal en un área específica, que al parecer es el sistema límbico, donde afecta a las neuronas inhibitoras y el efecto obtenido es ataxia, incoordinación, convulsiones o ambas. Por otro lado, en el sistema cardiovascular existe un decremento del gasto cardiaco, esto aunado a la vasodilatación que producen las dosis altas, pueden originar colapso

cardiovascular y choque por hiperperfusión e hipoxia. Finalmente, en el aparato respiratorio inicialmente hay depresión poco o nada notable, sin embargo a dosis altas puede presentarse paro respiratorio, favorecido por los espasmos musculares de las convulsiones (Sumano y Ocampo, 2006).

A continuación, ya de forma específica se presenta la descripción farmacológica de la Lidocaína, que es el anestésico local más utilizado en medicina veterinaria.

LIDOCAÍNA

1. Nombre genérico: Lidocaína, Xilocaína, Lignocaína, Duncaína, Xylotox, Versicaína.



2. Origen y química: es un polvo blanco o ligeramente amarillo con olor característico, cuyo origen es sintético y que posee un grupo amida que lo hace más estable. Su nombre químico es 2 - dietil amino - 2 - 6, - acetoxilidida.

Tiene un pKa de 7.86, soluble en agua y alcohol. Su pH se ajusta a 5 - 7 y se considera compatible con todas las soluciones IV de uso cotidiano.

3. Acción farmacológica: es un anestésico local que además posee efectos sedantes, analgésicos, anticonvulsivos y antiarrítmicos muy importantes. El efecto anestésico local que ejerce es muy rápido, más intenso y más amplio que el de la Procaína.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- su administración es tópica en mucosas, por infiltración SC (su efecto se ve a los cinco minutos de su aplicación); vía epidural (bloqueo nervioso) su efecto dura por 30 o más minutos. También se puede administrar por vía IV, Intrasinovial o por Conducción para provocar un bloqueo del plexo braquial. *Distribución.*- en la administración SC la vida media de distribución es de 9 min y la de eliminación es de 48 min. La unión a proteínas plasmáticas en el perro es de 44 - 71 %; es un agente liposoluble con una alta distribución en órganos con una perfusión mayor como el hígado, riñón, corazón y pulmón, aunque posee una excelente afinidad por el tejido adiposo. *Biotransformación.*- se metaboliza en el hígado, por hidroxilación del núcleo aromático, dando lugar a una gran variedad de metabolitos como son el monoetil-glicinexilida y glicinexilida, que se consideran de menor potencia, aunque con efectos farmacológicos y tóxicos pudiendo ser letales si existen daños renales. *Excreción.*- es por vía renal.

5. Farmacodinamia: ocasiona un bloqueo reversible de la propagación del impulso a lo largo de las fibras nerviosas impidiendo la permeabilidad celular a los iones de Na^+ que se localizan en la superficie de la membrana celular en los Nodos de Ranvier. De esta forma altera el desplazamiento iónico, previniendo la generación y la conducción del impulso nervioso. Los anestésicos locales pueden tener efecto similar sobre las membranas excitables del cerebro y miocardio, por lo que se han empleado con éxito como antiarrítmicos. En referencia a ello, se piensa que la Lidocaína se combina con los canales rápidos del Na^+ inactivos lo cual inhibe la recuperación después de la repolarización y de hecho en niveles terapéuticos amortigua la despolarización diastólica en fase 4, reduciendo la automaticidad y excitabilidad de la membrana.

6. Posología: en infiltración local se utilizan soluciones de xilocaína 0.5 - 1 % con adrenalina a una concentración de 1:200,000. Para bloqueo regional se utilizan soluciones del 1 al 2 % con adrenalina 1:200,000. En casos de bloqueo epidural en perros se usan soluciones al 1 %. Para anestesia tópica superficial de las membranas mucosas se utilizan soluciones al 4 % y en ungüento y/o gel al 5 %. Respecto a lo anterior, las dosis máximas aproximadas de una solución al 2 % aplicada por vía SC en perros fluctúa entre 30 - 60 ml y en los gatos de 6 - 8.5 ml. Cuando se administra por vía IV en los perros la dosis es de 1 - 4 mg/Kg, es decir en promedio 2 mg/Kg con Solución Salina sin Adrenalina. La Lidocaína como ya fue descrito se puede utilizar en casos de arritmias ventriculares, donde la dosis en perros es de 2 - 4 mg/Kg IV (hasta un máximo de 8 mg/Kg en 10 minutos) y posteriormente de 25 - 75 mcg/Kg/min en una tasa de infusión continua. Por lo concerniente a los gatos, la dosis es de 0.25 - 0.75 mg/Kg IV en un solo bolo y se debe usar con extremada precaución, ya que existe peligro potencial de nefrotoxicidad y convulsiones, éstas últimas se pueden controlar con Diacepam. En infusión constante en los gatos se utilizan de 10 - 20 mcg/Kg/min.

Por otra parte, en las especies mayores como los bovinos y equinos se considera una administración epidural baja de 5 - 10 ml y una epidural alta cuando se administran volúmenes de 10 - 40 ml de anestésico local. Al respecto, la dosis de infiltración en estas especies es de 1 ml por cada cm^2 a insensibilizar.

7. Usos terapéuticos: esta indicado en procedimientos menores, en animales viejos o con deficiencias hepáticas, renales, respiratorias y cardiovasculares. En procesos dolorosos de amígdalas, nariz, hocico, heridas no infectadas, donde se ha utilizado al 4 % en compresas adosadas a la piel. La vía IV con torniquete se utiliza para analgesia de las extremidades. Generalmente puede utilizarse para anestesia

tópica, infiltración local, bloqueo de nervios periféricos y del plexo braquial, bloqueos epidurales, paravertebrales, regionales (del nervio cornual), subaracnoideos y como agente antiarrítmico.

8. Reacciones adversas: en dosis excesivas puede haber paro cardíaco, este efecto puede deberse en parte al aumento del flujo de iones K^+ hacia el miocardio y al bloqueo de la movilización de Na^+ en el interior de la célula. Produce también en dosis mayores, efectos cardiovasculares (arritmias cardíacas, depresión cardiovascular, colapso cardíaco), neurológicos (cambios de comportamiento, excitación del SNC, convulsiones) y paro respiratorio, sin embargo también ha sido documentado que causa contracciones musculares, hipotensión, náuseas y vómitos. En un principio las manifestaciones tóxicas incluyen efectos neurológicos, tales como depresión, convulsiones, espasmos musculares, gastrointestinales y efectos cardiovasculares como hipotensión y bradicardia.

9. Contraindicaciones: no utilizar en animales con función hepática deficiente ya que en ellos se disminuye el metabolismo de la lidocaína. Los gatos, pacientes con insuficiencia cardíaca, bloqueos cardíacos incompletos con contracciones prematuras ventriculares, choque, hipertermia maligna, hipovolemia, depresión respiratoria o hipoxia pronunciada suelen ser más sensibles al efecto del fármaco, por lo que se recomienda utilizarlo con cautela. Por otra parte es necesario considerar que cuando se inyecta Lidocaína sin Epinefrina se absorbe suficiente anestésico local desde el lugar de bloqueo de un nervio o de la anestesia regional, así que se puede deprimir el SNC y de esta forma producir somnolencia profunda. Otros pacientes que son contraindicación son aquellos que presentan hipersensibilidad o bien también hay que mencionar a los que reciben tratamiento con anticoagulantes o que cursan con algún grado de discrasia sanguínea.

10. Interacciones: tradicionalmente se le comercializa conjuntamente con adrenalina para retardar su absorción y con ello evitar problemas de toxicidad generalizada. Los niveles y el efecto de la lidocaína pueden ser incrementados por la administración concomitante de Cimetidina, Ranitidina, Metoprolol, Quinidina y Propanolol. La Procaínamida administrada con Lidocaína puede causar efectos adicionales en SNC, de hecho altas dosis de este anestésico local pueden prolongar la apnea inducida por Succinilcolina. El uso concurrente de anestésicos inhalados provoca depresión en la conducción atrioventricular manifestándose en una severa hipotensión. El Dlacepam y los barbitúricos de acción corta o ultracorta, pueden contrarrestar sus efectos neurológicos. Es físicamente incompatible con Ampicilina sódica, Metohexital, Fenitoína, Dopamina, Epinefrina, Isoproterenol y Norepinefrina, debido a factores como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados.

11. Forma farmacéutica: Anestyl ®, Betacaine ®, Pisacaína ®, Servacaína ®, Uvega ®, Xilocaína ®, Vemidina ® (Mariño, 1997; Mota, 2000; Ahumada y Caballero; 2002; Fuentes, 2002; Catterall y Mackie, 2003; Kittleson, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Hondeghem, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Tachika, 2006a; Miranda, 2007; PLM, 2007; González, 2008).

Los demás anestésicos locales (ya sea ésteres o amidas) clasificados al inicio de este tema, se describen en términos generales a continuación:

Clorhidrato de Mepivacaína.

Su estructura de tipo amida corresponde a una 1 - metil - 2'6' - pipercoloxilidida. Sus propiedades son similares a las de la lidocaína, pero su potencia es ligeramente mayor y su acción manifiesta aproximadamente un 20 % más de duración. Habitualmente se utiliza para inyección y bloqueo de tractos nerviosos. Se prefiere no utilizarlo en procedimientos obstétricos o en recién nacidos, que son más sensibles a sus efectos tóxicos. Su duración se considera intermedia (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Bupivacaína.

Derivado de tipo amida que corresponde a una 1 - butilo - 2', 6' - pipercoloxilidida. Es 4 veces más potente que la lidocaína, por lo que debe tenerse precaución de no realizar administraciones intravasculares accidentales de volúmenes importantes de este anestésico ya que causa cardiotoxicidad. Por ser de acción prolongada, se utiliza para lograr anestesia epidural y bloqueos de conducción (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Ropivacaína.

Derivado de tipo amida que corresponde a una S - (-) - 1 - propil - 2', 6' - pipercoloxilidida. Es anestésico es la respuesta a una búsqueda de compuestos de larga duración y de escaso efecto tóxico. Se utiliza para lograr anestesia epidural y bloqueos de conducción de duración prolongada (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Prilocaina.

Es un derivado tipo amida, que posee como características provocar la escasa vasodilatación, lo que demora su difusión desde un punto de administración al torrente sanguíneo. Una desventaja es su tendencia a producir metahemoglobinemia, que se debe a uno de los metabolitos de su biotransformación, la *O* - toluidina (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Etidocaína.

Anestésico derivado amida de acción prolongada y con potencia similar a la bupivacaína, pero con un período de latencia más corto. Una de sus ventajas es que produce mayor relajación del músculo esquelético, lo que en potencia la hace indicada para intervenciones quirúrgicas que requieran esta característica (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Procaína.

Anestésico local derivado de un éster, que corresponde al ácido paraaminobenzoico del dietilaminoetanol, primera estructura sintetizada a partir de la cocaína, tiene como desventaja ser tóxica y adictiva. Se administra por infiltración, bloqueo de conducción y epidural. La duración de la anestesia es corta, ya que al pasar a la sangre es rápidamente hidrolizada por las colinesterasas plasmáticas (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Tetracaína.

Derivado éster que estructuralmente corresponde a parabutylamino benzoílo - dimetil - aminoetanol, más potente que la procaína, es capaz de atravesar mucosas, por lo que se utiliza para la anestesia tópica ocular, nasal, faríngea y epidural. El hecho de que se metabolice con mayor lentitud determina un incremento en su toxicidad (Ahumada y Caballero, 2002).

Clorhidrato de Clorprocaína.

Anestésico derivado de éster tiene una estructura de paraamino - 2 - éster ácido clorobenzoico de β - dietilaminoetanol. Su ventaja es que tiene un período de latencia muy corto, con un rápido inicio del efecto deseado; y al infiltrarse es poco tóxica ya que a medida que va pasando a la sangre, se va metabolizando rápidamente por pseudocolinesterasas plasmáticas (Ahumada y Caballero, 2002).

Benzocaína.

Derivado de tipo éster que corresponde al ácido paraaminobenzoico - metil - éster; soluble en agua y de muy lenta absorción desde la piel o mucosas. Se utiliza para el tratamiento del dolor producido por quemaduras, congelaciones y abrasiones (Ahumada y Caballero, 2002).

A continuación se presenta una breve descripción de las formas y vías de administración de los anestésicos locales.

Formas de anestesia local.

- Superficial ó tópica.

Se obtiene por la aplicación directa de aerosoles, soluciones acuosas, ungüentos, cremas y geles, al ser aplicados sobre superficies de la piel o mucosas, por ejemplo nariz, boca, garganta, esófago, tracto genitourinario, entre otras. Esta técnica permite aliviar únicamente la sensación dolorosa localizada superficialmente y es de utilidad en diversos procesos endoscópicos, impidiendo con ello una reacción al dolor o reflejos antiálgicos. En este sentido, la Benzocaína puede utilizar en ungüento o aerosol; para piel con abrasiones o quemaduras. Por otro lado, la Tetracaína esta indicada para reducir en mucosas el prurito, dolor, ardor y sensación de irritación. La Lidocaína se sugiere también en dolores en tonsilas, nariz y boca. Por su parte, la Procaína se puede aplicar en heridas dolorosas al 4%, principalmente mediante el uso en compresas adosadas a la piel y para debridar abscesos. El clorhidrato de proximetacaína al 0.5 % empleándose una gota causa analgesia de córnea (Ahumada y Caballero, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Figuras 12 y 13. Anestesia local administrada por las vías oftálmica y tópica en la mucosa oral.



- Inhalación oronasal.

La absorción de fármacos a través del sistema respiratorio tiene lugar fundamentalmente en los pulmones. Esto es debido a su amplia superficie, abundante riego sanguíneo y delgadez de las paredes alveolares, las cuales tienen el grosor óptimo para intercambiar gases. En medicina veterinaria algunos fármacos se administran por esta vía buscando el efecto general (anestesia general) o local (descongestión nasal o bronquial) (Martín, 2002).

Figuras 14, 15 y 16. Inhalación oronasal de anestésicos locales en perros y gatos.



- **Infiltración.**

Es de las formas más usadas, útil en suturas superficiales, extirpación de defectos de la piel, biopsias cutáneas, caudectomías y combinado con neuroleptoanestesia, puede ser útil en cesáreas y cistotomías. La infiltración se realiza por vía subcutánea introduciendo la aguja casi paralela a la piel (10°) y en forma de abanico con agujas de 10 cm de largo y calibre de 22 a 25, donde el efecto se produce después de 10 a 15 minutos. Los agentes utilizados pueden ser Lidocaína, Procaína o Benzocaína. Para una mejor analgesia se puede utilizar adrenalina a una dilución de 1:30000 hasta de 1:100000, y se prefieren soluciones diluidas, ya que las concentradas se absorben rápidamente, y son más tóxicas (Ruiz y Hernández, 2005).

Figuras 17 y 18. Esquematación y fotografía de la infiltración subcutánea de anestésicos locales en un pezón.

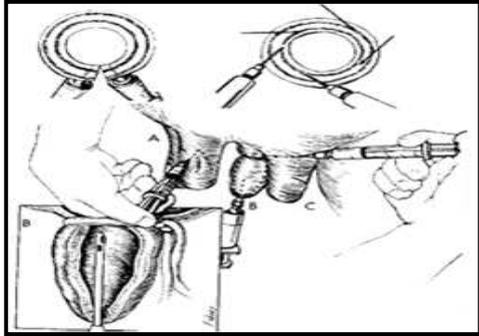


Figura 19. Infiltración de anestésico local para provocar un bloqueo nervioso de las ramas digitales en un perro.



- Intravenosa.

Es común en casos de animales inmovilizados u hospitalizados. Tiene como ventajas que el sangrado es escaso, la obtención rápida de concentraciones terapéuticas del fármaco en sangre, el conocimiento preciso de la dosis administrada, la posibilidad de administrar sustancias relativamente irritantes y se puede utilizar en animales con el estómago lleno. Así también se sugiere su uso para analgesia de extremidades, para lo cual se coloca un torniquete craneal en el sitio de aplicación y se aconseja no dejarlo por más de 20 a 30 minutos. Por lo general se administra lidocaína al 0.5 % a no más de 30 mg/kg (Martín, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Figura 20. Catéter en vena yugular.



Figura 21. Catéter en metatarsiana de un equino.



Esta vía endovenosa consiste en la inyección de grandes volúmenes de una solución de anestésico local, habitualmente lidocaína al 0.5 %, sin ningún vasoconstrictor en la vena canulada de una extremidad en la que previamente se ha efectuado un vendaje elástico compresivo para dejar isquémica la extremidad. Se retira el vendaje y posteriormente se procede a inyectar el anestésico, que en no más de 10 minutos logra la insensibilización, Se utiliza frecuentemente en bovinos para operaciones de dedos (Ahumada y Caballero, 2002).

Figura 22. Administración de anestésico local en una cirugía de dedos en bovinos.



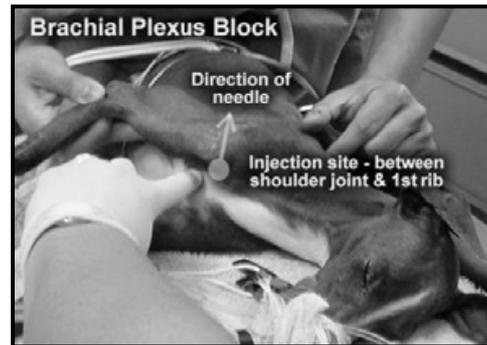
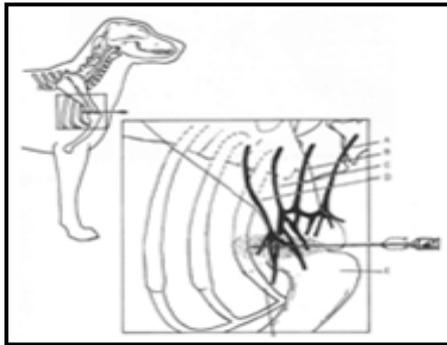
- Intramuscular.

El fármaco se deposita en la masa muscular, su absorción es habitualmente rápida, aunque la velocidad de la misma se puede modular manipulando el vehículo en que se formula. Existen formulaciones que su acción es de larga duración, una vez depositadas en el músculo liberan el fármaco de forma lenta y requieren por tanto un número menor de inyecciones. En animales de abasto, esta vía de administración puede presentar el problema adicional de retención de residuos farmacológicos en el punto de la inyección, que pueden llevar a una devaluación o decomiso parcial de la canal del animal (Martín, 2002).

- Plexo braquial

Es conveniente para operaciones de extremidades anteriores en la parte distal del codo. Se inserta una aguja de 7.5 cm, calibre de 20 a 22 en dirección medial a la unión del hombro y paralelamente a la columna vertebral en dirección a la unión costocondral. En perros se inyecta lentamente, mientras se va retirando lentamente la aguja, 10 – 15 ml de una solución de hidrocóloro de lidocaína al 2 % con 1:200.000 de adrenalina. Esta vía es usada en perros, que tienen luxaciones, fracturas y/o lesiones semejantes, localizadas por debajo de la articulación del codo. Se administran 10 ml de lidocaína al 2 %, sin embargo tarda aproximadamente 18 minutos en establecerse su efecto, no obstante éste dura de una a dos horas (Thurmon *et al.*, 2003; Ruiz y Hernández, 2005).

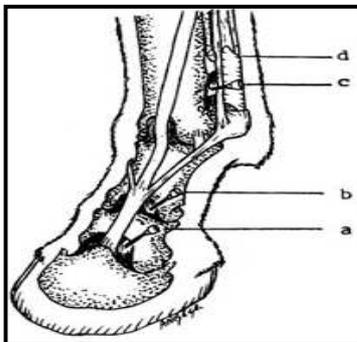
Figuras 23 y 24. Bloqueo nervioso del plexo braquial.



- Intrasinovial.

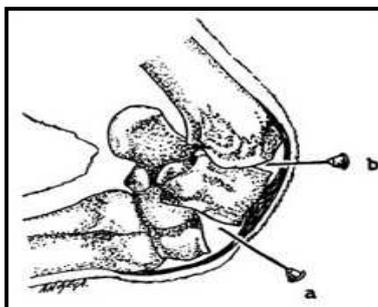
Esta vía se indica para aliviar el dolor producido por trastornos patológicos de las articulaciones y vainas tendinosas. Se usa lidocaína o procaína de 2 a 5 %, la analgesia se produce después de 10 a 15 minutos y dura 1 hora (Ruiz y Hernández, 2005).

Figura 25. Sitio de aplicación de anestesia en articulación metacarpofalangeana, interfalangeana proximal y distal.



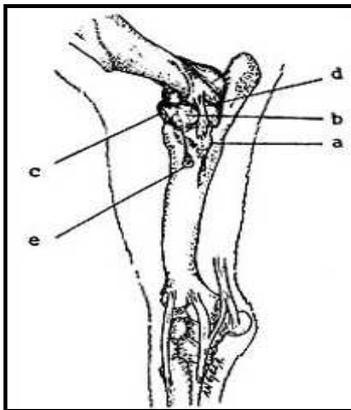
- a. Anestesia de la articulación interfalángica distal.
- b. Anestesia de la articulación interfalángica proximal.
- c. Anestesia de la articulación metacarpo falángica.
- d. Anestesia de la vaina sinovial digital.

Figura 26. Sitio de aplicación de anestesia en articulación del carpo.



- a. Anestesia de la articulación intercarpiana y articulación carpo metacarpal.
- b. Anestesia de la articulación radio carpal.

Figura 27. Sitio de aplicación de anestesia en articulación húmero radio cubital.



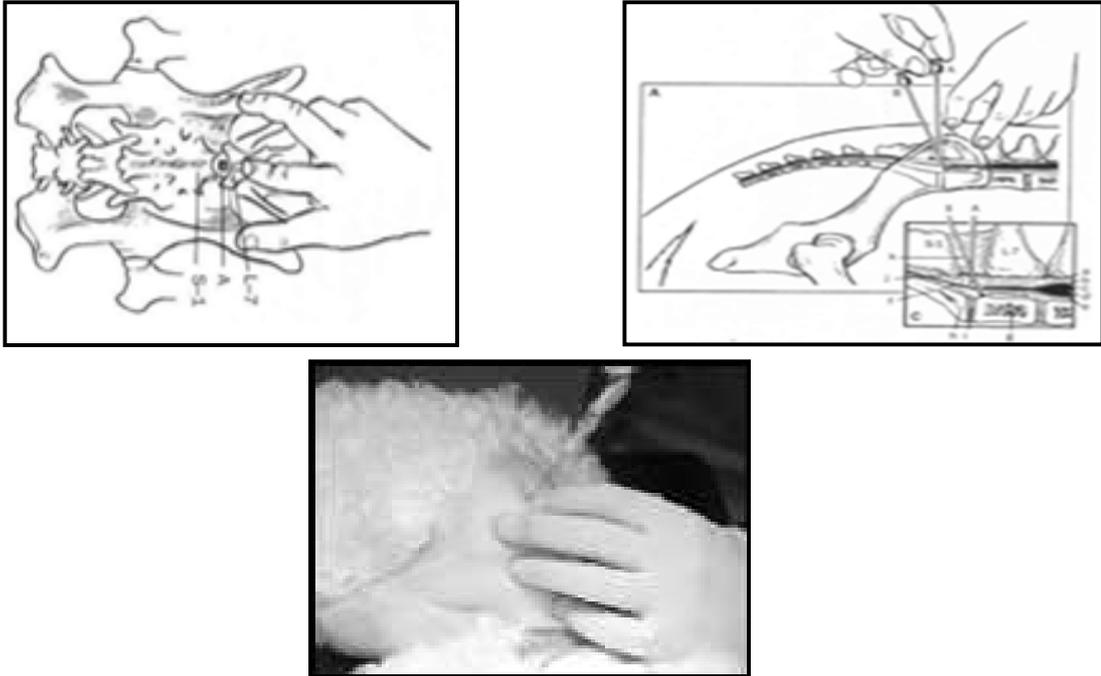
- a. Tuberosidad externa del radio
- b. Epicondilo lateral de húmero
- c. Cápsula articular del codo
- d. Ligamento colateral cubital
- e. Inyección de la articulación Húmero Radio Cubital.

▪ Epidural.

Se aplica el fármaco en el espacio epidural (última vértebra lumbar y primera sacra) sin penetrar las meninges; se presenta de manera rápida en rumiantes y más lenta en perro, gato y caballo. Los sitios de administración son los siguientes:

- 1) Bovinos: entre la última vértebra sacra y la primera coccígea, o bien entre la primera y segunda vértebras caudales o coccígeas. Se describe en esta técnica una vía epidural alta y otra baja, que difieren entre sí por la cantidad de anestésico que se administra, siendo en el primer caso de 10 – 40 ml y en el segundo de 4 – 10 ml al 2 %. Esta vía se indica en la reducción de prolapsos vaginal, uterino o rectal, así también en rumentomía, castración, manejo obstétrico, fetotomía, amputación de dedos, coadyuvante en la atención de pododermatitis.
- 2) Cabras y ovinos: 3 a 5 ml de lidocaína al 2 o 3 % para amputación de cola y manipulaciones obstétricas.
- 3) Caballos: 6 a 10 ml de lidocaína al 2 % entre la primera y la segunda vértebras coccígeas, para manipulaciones obstétricas.
- 4) Yeguas y vacas primerizas: Meperidina 100 mg ó fentanil 25 mg para analgesia en procedimientos obstétricos difíciles (Ruiz y Hernández, 2005).
- 5) Caninos y felinos: entre la última vértebra lumbar y primera sacra, con la utilización de lidocaína al 1 – 2 %, a una dosis de 1 ml por cada 4.5 kg, sin embargo si se requiere realizar una cesárea la dosis es de 1 ml / 6 kg donde el efecto demora de 10 – 15 minutos.

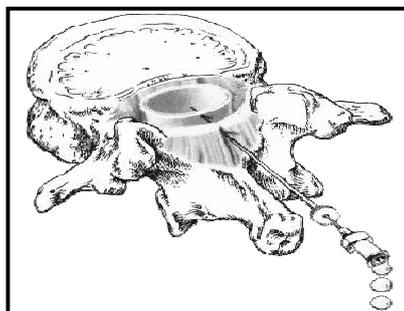
Figuras 28, 29 y 30. Administración epidural de anestésicos locales en perros.



- Bloqueo subaracnoideo.

Denominada anestesia raquídea, se produce al inyectar la solución en el espacio subaracnoideo lumbar. Acorde a las especies animales, existen variaciones en el punto en que finaliza la médula espinal, por lo que la correcta aplicación del anestésico presenta más dificultades y exige un mayor conocimiento de anatomía comparada de la región, esto hace que sea de menor utilidad que la de bloqueo epidural (Ahumada y Caballero, 2002).

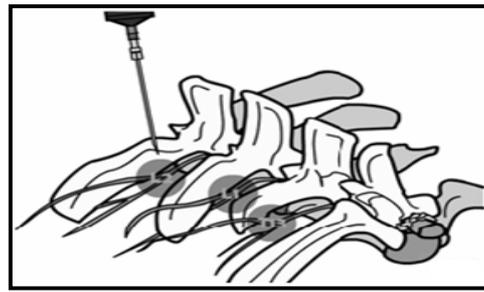
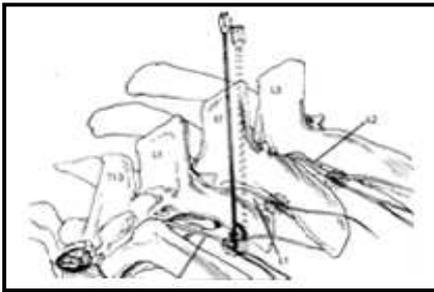
Figura 31. Esquemmatización del bloqueo subaracnoideo.



- Paravertebral.

Aplicación de analgésico local a nivel profundo en áreas contiguas a la eminencia de los pares espinales en región lumbar (apófisis transversas) de la T13 hasta la L3. Se sugiere administrar 10 ml de lidocaína al 2 % con adrenalina en una dilución de 1:500 000 (Ruiz y Hernández, 2005).

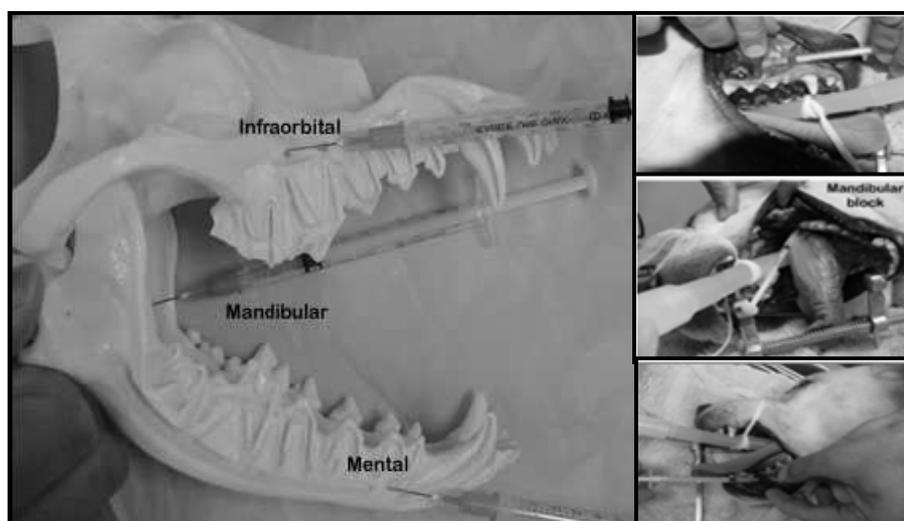
Figuras 32 y 33. Anestesia paravertebral.



- Por conducción.

Poco usada en pequeñas especies por los problemas de sujeción del animal. Los bloqueos más comunes son los de los nervios infraorbitario (en el agujero maxilar o por arriba del tercer molar en la encía), mandibular (en el agujero medio por debajo de la raíz anterior del 2° premolar inferior), palpebral (un cm por arriba del arco cigomático), safeno, tibial y ciático (sobre la ubicación anatómica de cada nervio). Es importante tener en cuenta que en ocasiones en que se produce un bloqueo de nervios periféricos mixtos (sensitivos y motores), no solamente se produce analgesia, sino también relajación, lo cual puede ser de utilidad en algunos procedimientos quirúrgicos (Ahumada y Caballero, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Figura 34. Bloqueos por conducción en los nervios infraorbitario y mandibular.



Las dosis se indican en el cuadro 3, mientras que en el cuadro 4 se muestran algunos nombres comerciales de este tipo de anestésicos. Por otro lado, los anestésicos locales en la mayoría de las presentaciones comerciales se combinan con vasoconstrictores como la adrenalina o epinefrina, ya que el vasoconstrictor permite que el anestésico no se absorba tan rápido y deja que el anestésico local ejerza su acción de manera más eficiente y por un mayor tiempo (Hernández, 2002).

Cuadro 3. Bloqueo de nervios, anestésico local a utilizar, dosis y usos terapéuticos.

Nervio bloqueado	Anestésico local	Usos
Infraorbitario	Procaína al 2%, 2 ml y Lidocaína al 2%, 2 ml.	Limpieza de sarro, debridación de abscesos, extracción de dientes.
Mandibular	Procaína ó lidocaína al 2%, 3 ml	Limpieza de sarro, debridación de abscesos, extirpación de dientes en la mandíbula inferior.
Palpebral	1 ml de procaína ó Lidocaína al 2%.	Corrección de laceraciones, verrugas, extirpación de dientes en la mandíbula inferior.
Plexobraquial	Lidocaína al 2%, 10ml	Luxaciones, fracturas, lesiones similares localizadas por debajo de la articulación del codo.
Safeno, peroneal, tibial y ciático	Lidocaína al 2%, 7 a 8 ml.	Tendinitis, diagnostico de cojeras, encañamiento de heridas, etc.
Cornual	Lidocaína al 2%, 5 ml.	Descornes.

(Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006)

Cuadro 4. Presentaciones comerciales de algunos anestésicos locales.

Nombre comercial	Sustancia activa	Presentación	Usos
Pisacaína ®	Clorhidrato de Lidocaína	Solución, inyectables al 1,2 y 5 %.	Anestesia local o regional, bloqueo epidural, arritmias ventriculares.
Xylocaína ®	Clorhidrato de Lidocaína	Solución inyectable, solución en aerosol, ungüento, cartucho	Anestésico local y regional.
Anestyl ®	Clorhidrato de Lidocaína	Solución inyectable al 2 %.	Anestesia local o regional, bloqueo epidural, arritmias ventriculares.
Uvega ®	Clorhidrato de Lidocaína	Solución ótica	Analgésico ótico en otitis extrema.
Multicare ®	Benzocaína, triclosán	Aerosol.	Analgésico, cortaduras, quemaduras ligeras.
Xyloproct ®	Lidocaína hidrocortinosa	Ungüento	Analgésico rectal.

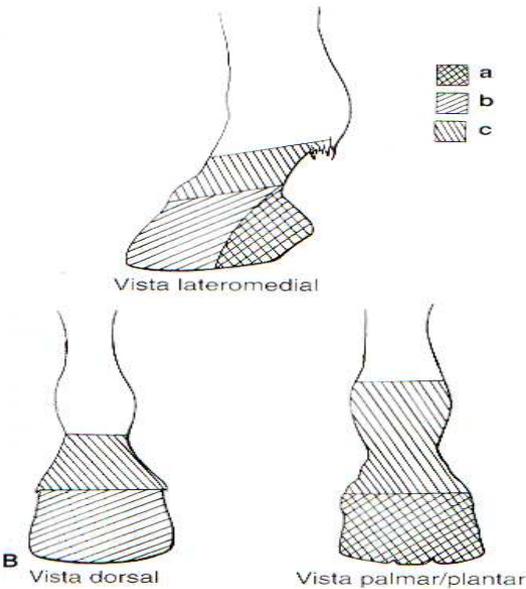
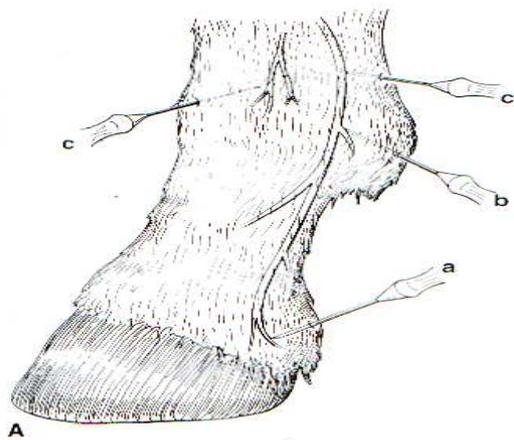
(Ruiz y Hernández, 2005)

Anestesia local para el diagnóstico de cojeras.

A continuación, para abarcar este tema se hizo la transcripción del documento publicado por Orsini y Divers (2000) titulado “Manual de urgencias en la clínica equina: tratamientos y técnicas”.

La anestesia local es una herramienta diagnóstica para ayudar a localizar las cojeras o confirmar los hallazgos del examen clínico. La anestesia perineural infiltra las fibras sensitivas de un nervio e insensibiliza regiones anatómicas específicas de forma sistemática. Se requiere un profundo conocimiento de la neuroanatomía para la correcta realización e interpretación de los resultados de las anestésias de los nervios. Al respecto, esta contraindicado trotar a un caballo tras inyectar anestesia local si se tiene sospecha de fractura. La anestesia local puede emplearse en los caballos para localizar la cojera y determinar si se puede conseguir apoyo de la extremidad o desaparición de la cojera a paso lento.

▪ **Anestesia perineural**

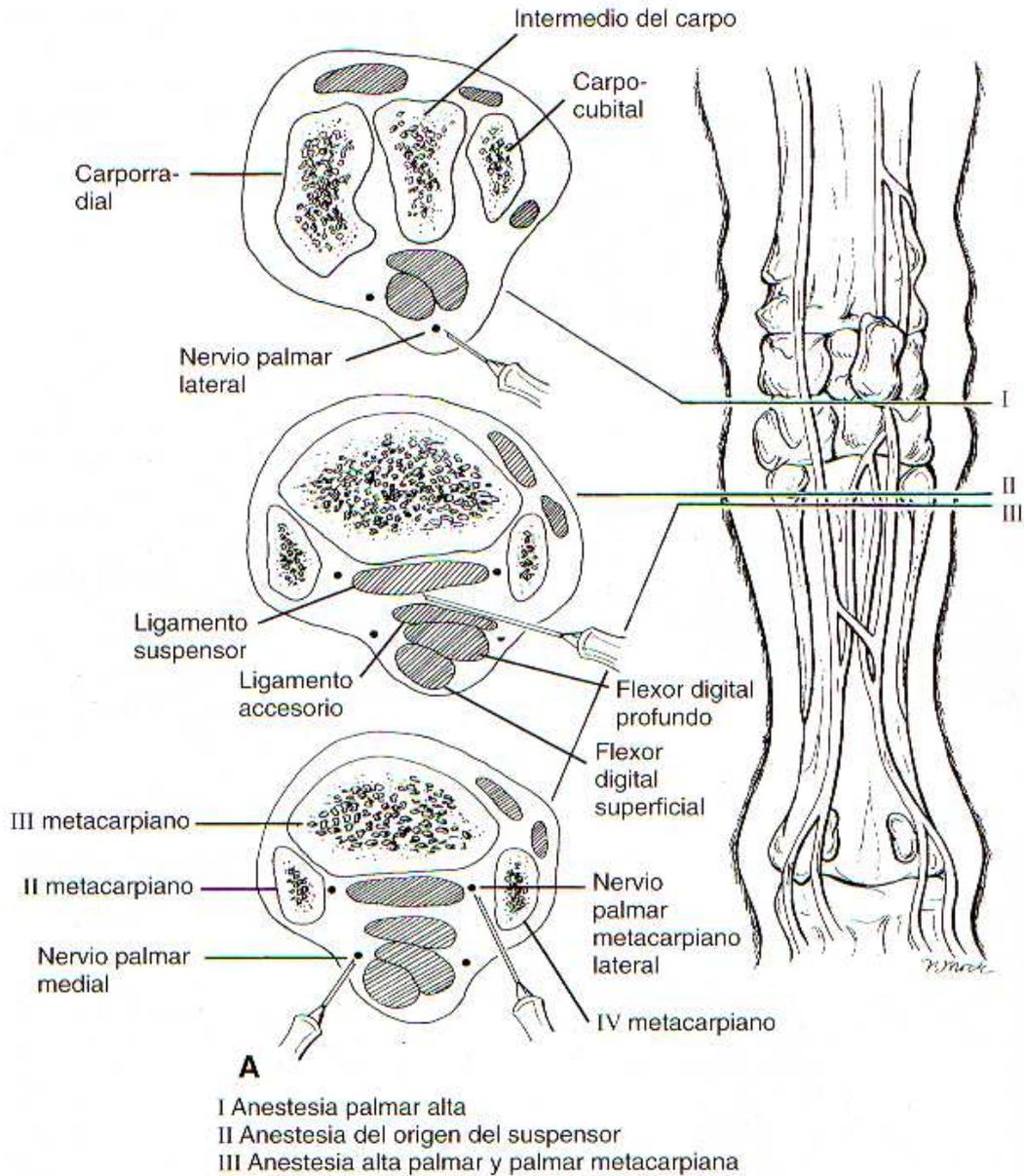


Serie de puntos para la anestesia perineural de la parte distal de la extremidad.

a. Anestesia del nervio palmar digital (aguja de calibre 25 y 1.6 cm.) La rama posterior del nervio digital discurre a lo largo de los bordes medial y lateral del tendón flexor digital profundo. Los nervios se palpan con facilidad en el paquete vasculonervioso. El nervio se localiza palmar a la vena y arteria digitales (disposición VAN). Se levanta el casco y se anestesia el nervio con 2-3 ml. de anestésico local, inmediatamente por encima de los cartílagos de prolongación de la tercera falange.

b. Anestesia palmar digital abaxial sesamoidea (aguja de calibre 25 y 1.6 cm). Los nervios palmares digitales se palpan con facilidad en la superficie abaxial de los huesos sesamoideos. La extremidad se mantiene en flexión y se depositan 3-4 ml de anestésico local en cada nervio.

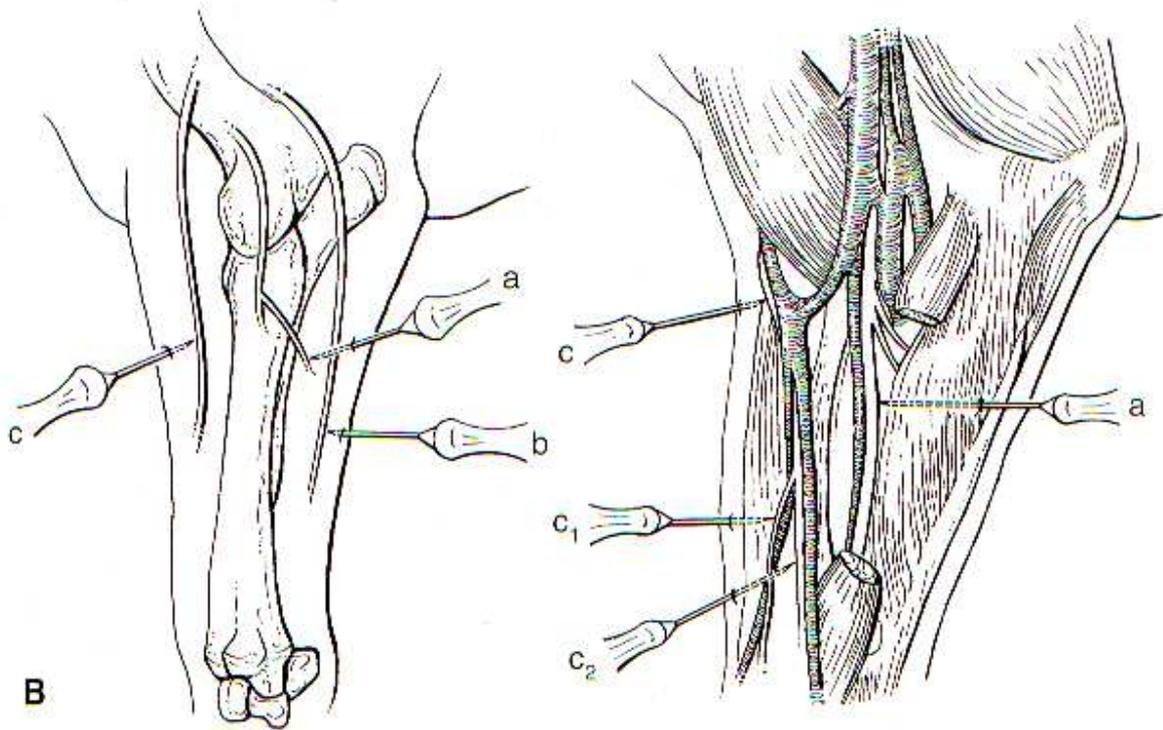
c. Anestesia baja de los nervios palmares y palmares metacarpianos (aguja calibre 25 y 1.6 cm) El nervio palmar discurre entre los surcos lateral y medial, entre el ligamento suspensor y el tendón flexor digital profundo. Se anestesia el nervio con 3-4 ml de anestésico local por encima del nivel del extremo distal del metacarpiano rudimentario (para evitar la vaina digital de los tendones). El nervio palmar metacarpiano se anestesia cuando emerge en la parte distal del metacarpiano rudimentario con 2-3 ml del anestésico local. Esta anestesia se puede realizar con la extremidad en flexión o apoyada.



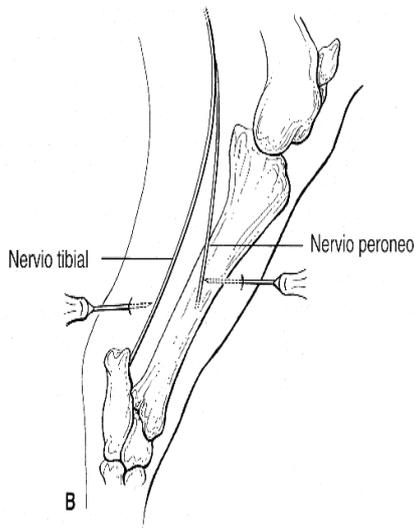
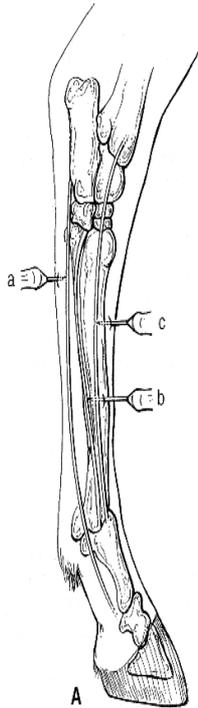
Serie de puntos para la anestesia perineural de la parte proximal de la extremidad.

- a) **Anestesia alta de los nervios palmares y palmares metacarpianos** (aguja de calibre 22 y 4 cm). Los nervios palmares se encuentran debajo de una densa fascia, entre el tendón digital profundo y el ligamento suspensor. Se utilizan 3-5 ml de anestésico local para anestesiarse el nervio lateral al nivel de la parte distal del hueso accesorio del carpo y el nervio medial al nivel de la cabeza del metacarpiano rudimentario medial. NO debe haber un acumulo subcutáneo de

anestesia local si se ha penetrado bien debajo de la fascia. Los nervios palmares metacarpianos discurren axialmente a los huesos metacarpianos rudimentarios y se anestesian con 3-5 ml de anestésico local por debajo de la cabeza de cada metacarpiano rudimentario.



- b) **Anestesia de los nervios mediano, cubital y antebraquial cutáneo medial** (aguja de calibre 20 o 22 y 4 cm). El nervio mediano se anestesia con 10 ml de anestésico local en la cara medial y caudal del radio, aproximadamente 10 cm proximal al espejuelo (a). El nervio cubital se anestesia con 8 ml de anestésico local en el surco entre el músculo flexor carpoulnar y el músculo flexor lunar lateral, aproximadamente 10 cm proximal al hueso accesorio del carpo (b). El nervio antebraquial cutáneo medial se anestesia con 5 ml de anestésico local a cualquiera de ambos lados de la vena cefálica, aproximadamente 10 cm proximal al espejuelo (c). (C₁ y C₂ son las ramas craneal y caudal del nervio antebraquial cutáneo medial.)



Serie de puntos para la anestesia perineural de la parte proximal de la extremidad posterior.

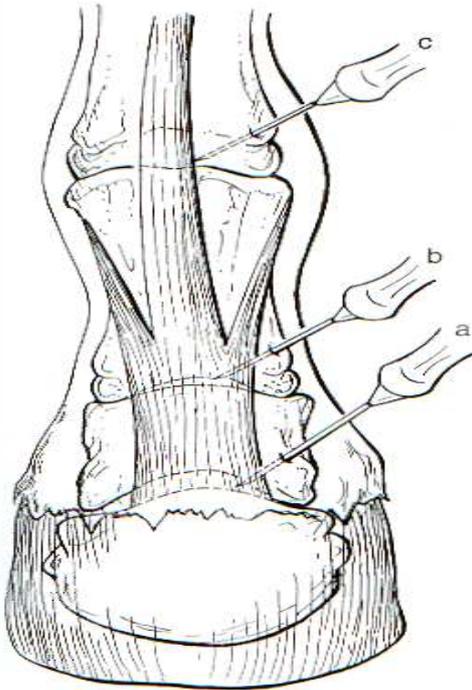
A. Anestesia plantar alta (a), plantar metatarsiana (b) y dorsal metatarsiana (c) (aguja de calibre 22 y 4 cm). Los puntos de referencia para la extremidad posterior son parecidos a los de la extremidad anterior en lo referente a la anestesia plantar y plantar metatarsiana.

Los dos nervios, plantar lateral y medial, deben anestesiarse por debajo del extremo proximal de los metatarsianos rudimentarios. Los nervios metatarsianos dorsales se anestesian con 3 ml de anestesia local a cada lado del tendón extensor digital largo en la parte proximal del metatarso.

B. Anestesia de los nervios tibial y peroneo (aguja de calibre 20 y 4cm). El nervio tibial se anestesia depositando 15 ml de anestésico local en la parte medial, entre el tendón flexor digital profundo y el tendón del calcáneo (aquiles), aproximadamente 10 cm proximal a la punta del corvejón. El anestésico se inyecta bajo la fascia.

El nervio peroneo se anestesia en la zona lateral con 10 ml de anestesia local en el surco entre los músculos extensores digital largo y digital lateral, aproximadamente 4 cm proximal a la punta del corvejón.

- **Anestesia intrasinovial**



Anestesia intrasinovial de la parte distal de la extremidad.

a. Articulación interfalangea distal (aguja calibre 20 y 4cm) Se palpa una depresión a 0.5-1 cm dorsal al rodete coronario medial o lateral al tendón extensor digital común. Con la extremidad apoyada se inserta la aguja perpendicular a la superficie del casco hasta una profundidad de 1.5-2 cm. La anestesia se consigue con 5-8 ml del anestésico local.

b. Articulación de la corona (aguja de calibre 20 y 4 cm) se traza una línea desde la eminencia lateral de la primera falange hasta la línea media y se inserta la aguja 1 cm distal a esta línea y lateral al tendón extensor digital común. La extremidad está apoyada y la aguja es paralela a la superficie del casco. Se utilizan 4-6 ml de anestésico local.

c. Articulación del menudillo (aguja de calibre 20 y 4 cm). El saco palmar se encuentra entre el área palmar de la caña y la rama lateral del ligamento suspensor. Con la extremidad apoyada o en flexión, se inserta la aguja perpendicular al eje de la extremidad o en una dirección ligeramente hacia abajo hasta una profundidad de 1 cm. Se usan 5-8 ml de anestésico local. En la ilustración se muestra la anestesia intrasinovial utilizando el abordaje dorsal, medial o lateral al tendón extensor digital común.

Deben entenderse bien las limitaciones de la anestesia local en el diagnóstico de cojera si se espera que los resultados sean precisos. Determinar que estructuras han sido insensibilizadas por una anestesia correcta es difícil a veces debido a las variaciones de la innervación. La presencia de sensibilidad en la piel no siempre significa que existe dolor en áreas más profundas. Muchas veces se mantiene la sensibilidad en la piel sobre el área dorsal de la parte distal de la extremidad aunque las zonas profundas estén convenientemente anestesiadas. Deben utilizarse el mayor número posible de sistemas clínicos para determinar el efecto de la anestesia (pinzas de exploración de

casco, flexión, etc.). Un caballo puede mostrar síntomas de cojera a pesar de que el área afectada este anestesiada, si existen otras fuentes de dolor que contribuyen a la misma. Sin embargo aun así debe producirse una mejora parcial o un cambio en la forma de moverse. La cojera no mejora si se debe a alteraciones neurológicas o a problemas mecánicos. Una mejora tras la anestesia local debe ser seguida por una exploración radiológica o ecografía (o grammagrafia, si se dispone de ella).

6.12 Anestésicos Fijos.

Se les llama anestésicos fijos prácticamente a todos los agentes inyectables, ya que una vez introducidos al organismo es imposible sustraerlos hasta que estos cumplen su vida media dentro del organismo, es decir hasta que se biotransforman y son excretados (Fuentes, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005 Sumano y Ocampo, 2006).

Generalmente todos los anestésicos fijos una vez que son inyectados se distribuyen con facilidad en las diferentes partes del organismo, sin embargo como se trata de anestésicos fijos la redistribución que sufren y la excreción lenta generalmente tienden al equilibrio por un tiempo determinado (Sumano y Ocampo, 2006).

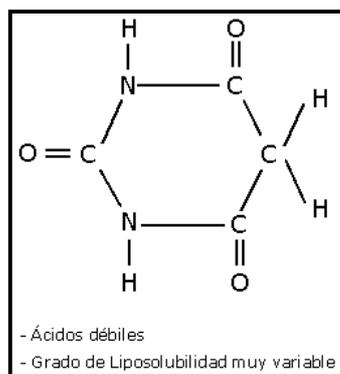
En la clasificación de los anestésicos fijos se pueden incluir los siguientes grupos:

- Barbitúricos.
- Anestésicos no barbitúricos: propofol
- Anestésicos disociativos.
- Anestésicos imidazólicos: etomidato
- Neuroleptoanalgesia (NLA).
- Hidrato de cloral.
- Gliceril guayacol éter.

6.13 Barbitúricos.

Si bien han sido muchos los que se han descubierto, en la actualidad son unos cuantos los que se utilizan no sólo como anestésicos generales, si no también como hipnóticos y sedantes. En este sentido, los barbitúricos son sustancias químicas, de origen sintético que tienen como núcleo común el ácido barbitúrico (producto de la condensación del ácido malónico y la urea) como se aprecia en la figura 35. Al respecto, Von-Baeyer preparó por primera vez el ácido malónico en 1864 (Fuentes, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; Pawson y Forsyth, 2008).

Figura 35. Estructura química del ácido barbitúrico.



Debido a sus varias actividades en el SNC, estas sustancias se clasifican de la siguiente manera por el tiempo aproximado de duración en el organismo.

- De acción prolongada: Fenobarbital (más de 6 horas, inclusive hasta 8 horas).
- De acción media: Amobarbital, Secobarbital (de 3 a 6 horas).
- De acción corta: Pentobarbital (menos de 3 horas, en promedio de 1 – 3 horas).
- De acción ultra corta: Tiopental o Pentotal, Tiamilal (más o menos 30 minutos).

De la clasificación anterior, es necesario aclarar que los barbitúricos de uso común en medicina veterinaria son el Fenobarbital sódico, Pentobarbital sódico y Tiopental sódico (Hernández, 2002; Ruiz, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Generalidades de los Barbitúricos de uso veterinario.

Origen y química.

Son sustancias amarillas o blancas y entre sus propiedades fisicoquímicas se ha citado que se disuelven fácilmente en solventes no polares (cloroformo o aceite), lo que no ocurre en el agua. Las sales sódicas son hidrosolubles, pero forman soluciones alcalinas inestables con un pH de 9 a 11, lo que las hace irritantes para los tejidos (Ruiz y Hernández, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

Los diferentes barbitúricos ya mencionados deben tener las siguientes propiedades:

- Un grupo alquilo en el carbón 5, sustituyendo el hidrógeno para tener propiedades hipnóticas.
- Son más estables los de cadena corta, por lo tanto de mayor duración.
- Los de cadena larga se oxidan fácilmente; por lo que su acción es más breve.

Acción Farmacológica.

Actúan principalmente sobre el SNC, causando una depresión no electiva, según la parálisis descendente de Jackson, que según la dosis ocasiona desde sedación pasando por hipnosis, hasta llegar a la anestesia general y en su caso hasta la parálisis del centro respiratorio. En los animales puede observarse con pequeñas dosis, disminución de la acción motora, incoordinación, ojos semicerrados; sin embargo a dosis mayores los animales permanecen acostados, relajados, con los ojos cerrados, pierden los reflejos posturales y la respiración disminuye (Fuentes, 2002).

En términos generales se les consideran las siguientes acciones farmacológicas:

- A dosis bajas actúan como sedantes y/o hipnóticos.
- Facilitan la analgesia (pero no tienen propiedades analgésicas, para ello será necesario utilizar opioides o analgésicos no narcóticos).
- A dosis altas inhiben convulsiones tónicas de origen espinal (tétanos, intoxicaciones por cocaína, procaína, estriknina, o bien por traumatismo, encefalopatías y distemper).

- Anestesia general
- Agentes eutanásicos a grandes dosis

Se acepta actualmente que provocan depresión no selectiva en el SNC, afectando todos los niveles del mismo; y desde luego también deprime la corteza cerebral. En este sentido se ha demostrado que el potencial postsináptico excitador es provocado normalmente por la despolarización de la membrana postsináptica; y que origina el potencial de acción que lleva a la producción de impulsos nerviosos en la neurona, proceso que es deprimido por los barbitúricos (Fuentes, 2002).

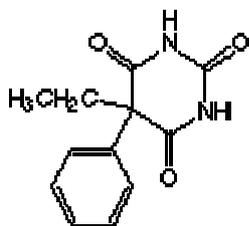
No se conoce bien el mecanismo de dicho fenómeno, pero puede suponerse que tal como ocurre con los anestésicos volátiles, los barbitúricos debido a los trastornos metabólicos que producen, son capaces de estabilizar la membrana sináptica de modo que los movimientos iónicos necesarios para la despolarización normal quedan impedidos; desde luego esta aseveración no se ha demostrado. Todo lo anterior lleva a que, los estímulos del medio ambiente no sean captados y por lo tanto la corteza cerebral no integra al individuo con su medio (González y Pereira, 2002; Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

La estructura química de los barbitúricos determina la duración de su efecto depresor, la velocidad de biotransformación y la capacidad de unión a las proteínas plasmáticas, entre otros factores. Así por ejemplo, los de larga duración se administran principalmente por la vía oral, y se absorben de forma rápida y totalmente en el tracto digestivo (se utilizan como anticonvulsivos); los de acción corta y media se absorben por cualquier vía, siendo en la intravenosa la distribución en el torrente sanguíneo. De esta forma, en términos generales los barbitúricos se unen en un 65 % con la albúmina y se distribuyen ampliamente en todos los tejidos; siendo los más afines aquellos que tienen mayor afluencia sanguínea como el cerebro, corazón, hígado, riñón y pulmón. Lo anterior por la gran liposolubilidad de estas sustancias; además se fijan en las grasas para después ser redistribuidos, atravesando en su caso a la barrera placentaria llegando a deprimir al feto (Fuentes, 2002; González y Pereira, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Sumano y Ocampo, 2006).

Por lo que a continuación, se presenta la descripción farmacológica de los principales barbitúricos de uso veterinario.

FENOBARBITAL SÓDICO

1. Nombre genérico: Fenobarbital sódico.



2. Origen y Química: su fórmula química es 5 - fenil - 5 - etilbarbitúrico. Deriva del ácido barbitúrico o malonil - urea.

3. Acción Farmacológica: a dosis bajas se puede emplear como sedante o hipnótico. A dosis altas inhibe las convulsiones tónicas de origen espinal (tetánicas, intoxicaciones por estricnina) o clónicas de origen cerebral (eclampsia, meningitis, epilepsia, intoxicaciones por cocaína o procaína, infecciones como Distemper canino).

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se da de forma rápida y totalmente en el tubo digestivo. *Distribución.*- Se une en un 65% con la albúmina y se distribuye ampliamente en todos los tejidos, siendo los más afines aquellos que tienen mayor afluencia sanguínea como el cerebro, corazón, hígado y riñón, además utiliza a la grasa como sitio de depósito, para después ser redistribuido. La biodisponibilidad es elevada (86 - 96%) Se metaboliza en hígado por oxidación, hidroxilación y conjugación con ácido glucorónico. *Excreción.*- Se excreta por vía renal en un 25% sin cambios.

5. Farmacodinamia: se desconoce el mecanismo de acción exacto del fenobarbital, pero la potenciación de los procesos inhibidores y la disminución de la transmisión excitatoria probablemente contribuyan de manera importante, otra explicación es, que inhibe las convulsiones por medio de potenciación de la inhibición sináptica por una acción en el receptor GABA. Se acepta actualmente que provocan depresión no selectiva del SNC, afectado todos los niveles del mismo; particularmente en sistema reticular ascendente (SRA) a través del sistema multisináptico y desde luego también deprime la corteza cerebral. Se ha demostrado que el potencial postsináptico excitador es provocado normalmente por la despolarización de la membrana posináptica; que origina el potencial de acción que lleva a la producción de impulsos nerviosos en la neurona.

6. Posología: se ha considerado por algunos autores como exclusivo en caninos, pero en los gatos también se puede utilizar bajo prescripción y supervisión médica, en este sentido se administra por vía PO en proporción de 30 a 130mg Dt distribuyéndose la dosis en 3 veces al día. Sin embargo, una posología más exacta sería en el caso de los perros de 2 - 8 mg / kg igualmente 2 - 3 veces al día. En el caso de los gatos el régimen posológico varía en un rango de 0.5 - 4 mg / kg / PO tres veces al día,

no obstante en esta especie se requiere especial atención, por las reacciones adversas que se puedan inducir. Por otro lado, en hurones se ha utilizado en dosis de 1 - 3 mg/kg cada 8 horas con excelentes resultados.

7. Usos terapéuticos: como anticonvulsivo parcial o tonicoclónico en tratamientos de enfermedades nerviosas en pequeñas especies como son: sedación en cachorros que sufren convulsiones o ataques de histeria cuando tienen problemas digestivos causados por la dentición, aunque también está indicado en el síndrome nervioso de perros que son afectados por virus neurotrópicos como el Distemper; por si mismo, aumenta el efecto de los analgésicos como la aspirina en dolores agudos. En general se acepta su uso para el tratamiento de convulsiones epileptiformes en pequeñas especies.

8. Reacciones adversas: en problemas de epilepsia se pueden encontrar reacciones como somnolencia, ataxia, vértigo, nistagmo, erupciones cutáneas alérgicas, cambios en conducta, depresión respiratoria, hipoxia, acidosis, hipotensión, piel fría, hemoconcentración, falla renal, excitación, laringoespasma, broncoespasmos, tromboflebitis, discrasias sanguíneas y tos. De forma particular, en los gatos se puede observar: vasculitis, úlceras circunscrita en cuello y cruz, pérdida de peso, neutropenia, aturdimiento, mielosupresión, aborto, teratogenicidad, anorexia, depresión, ataxia, vómito y diarrea. En general este fármaco también induce elevación de enzimas pancreáticas y hepatotoxicidad, tanto en perros como en los gatos que reciben dosis altas.

9. Contraindicaciones: pacientes con problemas de insuficiencia y obstrucción respiratoria, pues son sensibles a la depresión respiratoria que puede provocar el mismo, aunque también debe suministrarse con cuidado a los pacientes con insuficiencia renal o aquellos que tengan una terapia con soluciones glucosadas vía endovenosa, ya que existe el riesgo de que se potencialice su acción (efecto glucosa de los barbitúricos) y esto conlleve a la depresión excesiva del SNC.

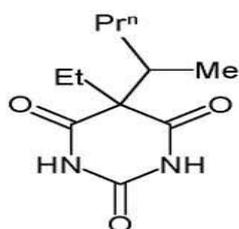
10. Interacciones: presenta potencialización con aminopirina, antihistamínicos, fenilbutazona, fenotiacínicos, hipoglucemiantes orales, inhibidores de la MAO, meperidina, fenilhidantoína, ácido valproico, bromuro de potasio, solución glucosada, beta - adrenérgicos como el isoproterenol y adrenalina, así como antibióticos como el cloranfenicol. Por otro lado tiene antagonismo con cimetidina, rifampina. Asociado con anticoagulantes orales disminuye el efecto de éstos. Por otra parte, la teofilina, doxicilina, bloqueadores β (beta) y metronidazol disminuyen su efecto, sin embargo

la furosemda aumenta la hipotensión postural. Así también se describe que disminuye la absorción de la griseofulvina.

11. Forma farmacéutica: Alepsal ®, Fenabbot ® (Meyers, 1982; McNamara, 2003; Mariño, 1997; Fuentes, 2002; Vernau *et al.*, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Porter y Meldrum, 2005; Ruiz y Hernández, 2005; Trevor y Way, 2005; Lara, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

PENTOBARBITAL SÓDICO

1. Nombre genérico: Pentobarbital sódico



2. Origen y química: es un oxibarbitúrico de corta duración, que se ha descrito como un polvo blanco o de gránulos cristalinos, con sabor amargo. Su fórmula condensada es C₁₁H₁₇N₂NaO₃.

3. Acción farmacológica: actúa principalmente sobre SNC causando una depresión no selectiva, según la parálisis descendente de Jackson, que de acuerdo a la dosis ocasiona desde sedación, hipnosis, hasta anestesia general y en su caso parálisis del centro respiratorio (eutanasia). Así también, se ha propuesto su uso como anticonvulsivo.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta casi en su totalidad por las vías PO, IP e IV. En el caso de realizar eutanasia se sugiere la vía Intratecal, Intratorácica e Intracardiaca. Así mismo no se sugiere la vía SC ya que puede provocar necrosis, esto es debido a que el pentobarbital es un fármaco alcalino (pH de 11), lo cual puede dar lugar a abscesos estériles. Después de la inyección IV el pentobarbital alcanza el equilibrio plasma-cerebro en 3-4 min. La unión a proteínas plasmáticas según Sumano y Plumb es baja, sin embargo, según Pawson y Forsyth tiene una elevada unión a proteínas. *Distribución.*- se distribuye con celeridad a todos los tejidos corporales con máximas concentraciones halladas en el hígado y encéfalo. Es altamente liposoluble y el contenido graso del paciente puede alterar las cualidades distributivas del fármaco. Todos los barbitúricos atraviesan la placenta e ingresa a la leche (en concentraciones bastante menores que las plasmáticas). *Biotransformación.*- se metaboliza en el hígado mediante hidroxilación. *Excreción:* se excreta en la orina un 60% de la dosis total administrada en un lapso de 24 h, en especial como metabolitos.

5. Farmacodinamia: el pentobarbital incrementa la inhibición de la transmisión sináptica mediada por GABA porque induce la apertura de los canales de cloruro de la membrana, provocando hiperpolarización celular.

6. Posología: anestesia de 25 a 30 mg/kg (en promedio de 28.5 mg/kg); hipnosis 10 - 15 mg/kg; sedación de 5 a 10 mg/kg. En eutanasia se utilizan dosis mayores a las empleadas para anestesia general (50-60 mg/kg). También se ha utilizado algunas veces para control de estatus epiléptico y convulsiones, a dosis efecto de 5 - 15 mg/kg vía IV.

Por otra parte, este fármaco también se puede utilizar como anestésico de conejos a razón de 30 - 60 mg/kg vía IV y en roedores (rata y ratón) en dosis de 20 - 80 mg/kg vía IP, mientras que en el hámster la dosis fluctúa entre 60 - 90 mg/kg vía IP. En cobayos se sugieren 15 - 40 mg/kg.

7. Usos terapéuticos: aunque se puede usar en varias especies se usa principalmente en caninos para sedación, hipnosis, anticonvulsivo, anestesia y eutanasia.

8. Reacciones adversas: depresión respiratoria y presentación de excitación motora en grado variable al salir de la anestesia, si no se utilizan preanestésicos, también hay apnea, depresión del miocardio, arritmias, hipotensión e hipotermia, el pentobarbital puede inducir excitación en perros durante la recuperación de las dosis anestésicas. Los barbitúricos pueden ser irritantes cuando se administran por ruta SC o perivascular, así que hay que evitar estas inyecciones. En animales muy delgados la recuperación es muy lenta y en los obesos hay peligro de sobredosificar debido a la alta distribución del fármaco en la grasa. Así mismo, también se ha documentado esplenomegalia.

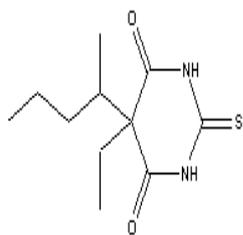
9. Contraindicaciones: emplear con prudencia en pacientes afectados por hipovolemia, anemia, hipoproteinemia, función hipoadrenal marginal, enfermedad cardíaca o respiratoria. Las dosis elevadas se contraindican en pacientes con nefritis o disfunción respiratoria marcada, en pacientes con enfermedad hepática grave o que previamente demostraron reacciones de hipersensibilidad. Cuando se administra por ruta IV, hacerlo lentamente. No se recomienda para la cesárea debido a la depresión respiratoria fetal. Los felinos tienden a ser particularmente sensibles a los efectos depresores respiratorios de los barbitúricos; emplear con prudencia en esta especie. Las gatas son más susceptibles a los efectos del pentobarbital que los machos.

10. Interacciones: pueden potencializar los efectos del pentobarbital los analgésicos narcóticos (opioides), tranquilizantes, anestésicos disociativos, relajantes musculares, propofol, etomidato, anestésicos inhalados, antihistamínicos, ácido valproico, cimetidina y cloranfenicol. El pentobarbital puede disminuir el efecto de los siguientes fármacos: anticoagulantes orales, glucocorticoides, β -bloqueantes (propranolol, esmolol, atenolol), quinidina, teofilina, metronidazol. El pentobarbital con furosemida puede causar o incrementar la hipotensión. Los barbitúricos pueden afectar el metabolismo de la fenitoína; se puede indicar la medición de los niveles en sangre. La muerte se produjo en perros con convulsiones provocadas por lidocaína cuando se trataron con pentobarbital. Hasta que esta interacción sea clarificada, se sugiere que las convulsiones inducidas por lidocaína en perros sean tratados inicialmente con diazepam.

11. Forma farmacéutica: Anestosal [®], Dolethal [®], Pentobarbital sódico [®], Pentosedal [®], Sedalphorte [®] (González y Pereira, 2002; Charney *et al.*, 2003; Fuentes, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Trevor y Way, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

TIOPENTAL SÓDICO

1. Nombre genérico: Tiopental sódico, Pentotal sódico.



2. Origen y química: sustancia blanco-amarillenta, es hidrosoluble, pero forma solución inestable con un pH de 9 - 11 lo que lo hace irritante para los tejidos. Tiene un grupo alquilo en el carbón 5. Es de cadena larga se oxida fácilmente, por lo que su acción es más breve. Su nombre químico es 5 - etildihidro - 5 - (1-metilbutil) - 2 - tioxo - 4,6 (1H, 5H) - pirimidinadionasal monosódica; 5 - etil - 5

- (1-metil) - 2-sal sódica de ácido tiobarbitúrico.

3. Acción farmacológica: anestésico general de acción ultracorta (barbitúrico) que generalmente produce hipnosis, aunque también es de utilidad como inductor de la anestesia fija o inhalada, en todas las especies.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- su administración es por vía IV. *Distribución.*- los distribuye al torrente sanguíneo, donde la velocidad para lograr la inducción es proporcional a la velocidad de la

administración de la dosis y puede ser de 1-2 min, sin excitación; se une en 65% con albúmina y en todos los tejidos, ingresa con rapidez al SNC y luego se redistribuye al músculo, tejido adiposo corporal y al resto de tejidos principalmente aquellos que tienen mayor afluencia sanguínea como el corazón, hígado, riñón. Atraviesa placenta y llega al feto. *Biotransformación*.- principalmente en el hígado por sistema microsomal hepático y menos en riñón y cerebro, siendo su mecanismo de biotransformación la hidroxilación. Su vida media es de 7 h. *Excreción*.- una mínima cantidad de la droga es excretada sin modificar en la orina.

5. Farmacodinamia: debido a su elevada liposolubilidad, los tiobarbitúricos ingresan con rapidez en el SNC produciendo depresión y con ello hipnosis y anestesia marcadas, por interferencia del paso de impulsos a la corteza cerebral. El potencial postsináptico excitador es provocado normalmente por la despolarización de la membrana postsináptica que origina el potencial de acción que lleva a la producción de impulsos nerviosos a la neurona. Este proceso es deprimido por el tiopental sódico y en general por los barbitúricos. Así también puede inducir liberación de GABA, lo que provocará una hiperpolarización neuronal que llevará al paciente a la anestesia.

6. Posología: 10 - 20 mg/kg IV (a efecto) es decir, se recomienda aplicar la mitad de la dosis y el resto paulatinamente hasta lograr el estado de anestesia, observándose los efectos de 1 a 2 minutos. Proporcionando una duración de 15 - 20 min. Por otro lado, con premedicación la dosis se reduce hasta 6 - 8 mg/kg, sin embargo la dosis se puede modificar de acuerdo con el tiempo de anestesia que se requiera, así por ejemplo en perros una dosis de 15 - 17 mg/kg proporciona 7 - 10 min de anestesia, mientras que dosis de 18 - 22 mg/kg y 22 - 29 mg/kg proporcionan 10 - 15 min y 15 - 25 min de anestesia, respectivamente. Por otra parte en gatos la dosis utilizada es de 5-10 mg/kg. Todo lo anterior es aplicable a pequeñas especies.

Por otro lado, en el caso de grandes especies la dosis es de 1 g / 100 kg y en los ovinos y cerdos, la dosis es de 9 - 14 mg/kg, mientras que en los caprinos la dosis es de 10 - 20 mg/kg, pudiendo llegar hasta los 22 mg/kg.

Así mismo, este fármaco también encuentra su uso en rata y hámster en los cuales la dosis sugerida es 20 - 40 mg/kg, mientras que en el ratón es de 60 - 90 mg/kg, por otro lado en conejos y cobayos es de 15 - 30 mg/kg en todos los casos vía IP.

7. Usos terapéuticos: se utiliza como anestésico general de corta duración para reducción de fracturas, evaluación de radiografías, exámenes ginecológicos e inducción de anestesia inhalada. Así también, se ha sugerido como parte del control de estados convulsivos, sin embargo su vida media corta no lo hace una buena opción terapéutica. En las grandes especies se sugiere como inductor de la anestesia fija con ketamina y Gliceril Guayacol éter o así también de la anestesia inhalada para casi cualquier tipo de intervención quirúrgica.

8. Reacciones adversas: depresión respiratoria, bronco y laringospasmos. Además se observa salivación, estornudos, depresión miocárdica, arritmias, hipotensión (si el fármaco se administra muy rápido) somnolencia, temblores y agitación mental en fase de recuperación. La inyección extravascular puede causar necrosis del tejido adyacente y la administración arterial puede causar necrosis de la extremidad. En perros se puede presentar bigeminismo ventricular que es la arritmia más frecuente y por lo regular es transitoria y suele responder al oxígeno adicional. Así mismo en los gatos produce apnea post-inyección, hipotensión arterial leve.

9. Contraindicaciones: individuos con hipersensibilidad a los barbitúricos y con enfermedades cardíacas y respiratorias como anemia, asma, acidosis metabólica, arritmias ventriculares, miastenia gravis e hipovolemia, cesárea, deshidratación. Tampoco en neonatos, animales jóvenes, caquécticos, viejos, razas braquicefálicas, en estado de shock, enfermos graves, así mismos evitarse en animales con neuropatías o hepatopatías. Los perros de razas leptosómicas (por ejemplo los galgos, Greyhounds y otros lebreles) o pacientes caquécticos al poseer escasa grasa su metabolismo es muy lento en los tiobarbitúricos por lo que se alargan en ellas los tiempos de recuperación, de esta forma se recomienda no utilizar en estos pacientes.

10. Interacción: no administrar conjuntamente con Isoproterenol o adrenalina. Aumenta las arritmias ventriculares si se utiliza epinefrina junto con tiopental y halotano. La depresión del SNC y respiratoria aumentan si se utiliza junto con narcóticos, fenotiazínicas y antihistamínicos. Por otro lado junto con furosemida puede causar hipotensión postural. Las sulfonamidas pueden desplazar al tiopental de su unión con las proteínas y elevar su nivel sérico. Se puede premedicar con acepromacina o propiomacina para evitar el riesgo de arritmias ventriculares. La administración de catecolaminas puede potenciar los efectos arritmogénicos de los tiobarbitúricos, mientras que la lidocaína puede inhibirlos. Una interacción fatal que se ha comunicado fue en un perro que recibió el producto Diathal® (penicilina G procaínica, dihidroestreptomicina sulfato, difemanil metilsulfato y

clorfeniramina maleato) y el compuesto relacionado con tiamilal, el paciente murió por lo que se debe evitar el uso del tiopental con este producto. La meteramidina es un antagonista específico para los tiobarbitúricos. Solo se puede diluir con agua inyectable estéril o con SSF. Cuando no se encuentre en combinación con un conservador, se debe de usar en un máximo de 24 h después de su reconstitución.

11. Forma farmacéutica: Sodipental ®, Tiopental sódico ® (Meyers *et al.*, 1982; Mariño, 1997; Fuentes, 2002; González y Pereira, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Trevor y Way, 2005; Hobbs *et al.*, 2006; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

Otros barbitúricos menos empleados son:

Tialbarbitón Sódico: anestésico de acción ultracorta, de 5 a 10 minutos de duración. Se usa en caninos y felinos domésticos. La dosis sugerida es de 40 a 80 mg/kg por vía intravenosa (Ruiz y Hernández, 2005).

Tiamilal Sódico: recomendado en caninos, felinos, equinos y porcinos como inductores de la anestesia para después emplear anestesia volátil. Su dosis es en pequeñas especies de 17 a 23 mg/kg; porcino 18 mg/kg y equinos 2 mg/kg. También se puede emplear por vía intravenosa y en los felinos domésticos se ha llegado a usar por vía intratorácica con todos los riesgos que esto representa (Ruiz y Hernández, 2005).

Ventajas del uso de barbitúricos:

- Inducción rápida y placentera, siempre y cuando se utilice como preanestésico a un tranquilizante.
- Restablecimiento rápido y sin trastornos para el tiopental, no así para el pentobarbital.
- Técnica relativamente sencilla de administración (Ruiz y Hernández, 2005).

Desventajas del uso de barbitúricos:

- La recuperación es prolongada, dependiendo del tipo de barbitúrico utilizado.
- Existen complicaciones en el postoperatorio.

- Dificultad para controlar la dosis, ya que una vez administrada es imposible sustraerla.
- Las dosis suelen ser variables por la variación individual.
- Debe vigilarse constantemente la respiración y la oxigenación del paciente.
- Peligro de Apnea e hipotensión arterial, especialmente con los tiobarbitúricos.
- Los barbitúricos no producen analgesia, además de que la hipotermia que producen es muy severa.
- Todos los barbitúricos ejercen efecto acumulativo, por lo que la redosificación tendrá que realizarse a dosis – efecto considerando que estos anestésicos tienen sitios de depósito en el organismo.
- Si el paciente no tiene una vía venosa permeable, estos agentes pueden provocar hemoconcentración.
- La mayoría de los barbitúricos generan arritmias.
- No provocan relajación muscular conveniente.
- El margen de seguridad es corto.
- Desarrollo de esplenomegalia (Ruiz y Hernández, 2005).

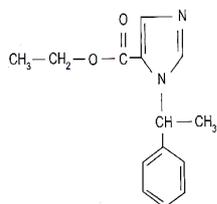
Pese a todo, son el tiopental sódico y el pentobarbital sódico (este último como sedante, anticonvulsivo o eutanásico), los más usados en la medicina veterinaria, ya sea por el costo o por la infraestructura con la que cuenta el clínico.

6.14 Anestésicos No Barbitúricos.

Dentro de este grupo de anestésicos, se hará la descripción de tres agentes. El primero de ellos es un derivado imidazólico y que lleva por nombre Etomidato, mientras que el segundo de ellos es un derivado alquilfenólico nombrado Propofol y finalmente el Propanidido, que está clasificado como una amina del ácido fenoxiacético, derivado de los eugenoles.

ETOMIDATO

1. Nombre genérico: Etomidato.



2. Origen y química: es un derivado imidazólico, de nombre químico R (+) - etil - 1 - (-1-feniletíl) - IH - imidazol - 5 - carboxilato.

3. Acción farmacológica: anestésico intravenoso no barbitúrico de acción ultracorta que generalmente produce hipnosis por depresión de la corteza cerebral, atribuido parcialmente a su acción gabaérgica. Se usa primariamente como agente para la inducción en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa. Debido a su capacidad de disminuir la presión intracraneal se usa como agente inductor en los procedimientos neuroquirúrgicos, aunque también es útil cuando se realiza terapia electroconvulsiva y para dar anestesia durante la inyección del bloqueo retrobulbar.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- su administración es por vía IV. *Distribución.*- esta se presenta de forma inmediata ya que se deposita en su administración en el compartimiento vascular central, a partir de donde se difunde hacia el cerebro. Este fenómeno va seguido por una primera redistribución rápida hacia al resto de los tejidos orgánicos, posteriormente tiene lugar una segunda redistribución hacia el compartimento central y finalmente se regula la eliminación final. Una vez en la sangre, el 75% se combina con las proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica, y actúa en el cerebro, para posteriormente redistribuirse por los tejidos menos vascularizados, como pulmón, riñón, corazón, bazo y músculo esquelético. Finalmente, tiende a acumularse en el tejido adiposo. *Biotransformación.*- principalmente en el hígado por hidroxilación. Su vida media es de 4.6 h. *Excreción.*- se elimina el 78 % en la orina y el 13 % en las heces.

5. Farmacodinamia: promueve la liberación de GABA, lo que provoca una hiperpolarización neuronal.

6. Posología: 1 - 3 mg/kg/IV (duración de 2 a 8 minutos). La inducción de anestesia normalmente requiere un bolo IV de 0.3 mg/kg (aunque el rango de dosificación es de 0.2 - 0.6 mg/kg). Los pacientes despiertan después de la dosis de inducción dentro de los 3 a 10 minutos. La duración del sueño producido por el etomidato está linealmente relacionado con la dosis; así por ejemplo un bolo de 0.1 mg/kg produce unos 100 segundos aproximadamente de sueño, 0.2 mg/kg producirán 200 segundos, y así sucesivamente.

7. Usos terapéuticos: se utiliza como inductor de la anestesia, indicado para procedimientos diagnósticos de corta duración, en cirugía cardíaca y para pacientes cardiopatas. Este fármaco reduce la actividad metabólica del cerebro y el consumo de oxígeno por lo que puede usarse con seguridad en casos de traumatismo craneoencefálico. También ha demostrado ser eficaz para mantener estable la fisiología de los cachorros recién nacidos, donde la concentración venosa madre - cordón umbilical es de 24:1 en comparación con el tiopental que es de 1:1.3; por otra parte el etomidato produce inhibición reversible de la enzima 11β - hidroxilasa, esencial para la producción de cortisol y aldosterona. Los pacientes que reciben infusiones continuas tienen manifestaciones clínicas significantes de supresión corticoadrenal, por lo tanto disminuye la producción de esteroides e inhibe el aumento de cortisol plasmático (es decir contribuye a la disminución del estrés quirúrgico).

8. Reacciones adversas: los efectos de este fármaco sobre el SNC son múltiples y entre ellos se destaca su capacidad protectora cerebral al reducir el consumo metabólico cerebral de oxígeno y reducir la presión intracraneal, manteniendo así la perfusión cerebral, como resultado de su mínimo efecto depresor sobre la presión arterial sistémica. Así mismo, también produce pocas alteraciones respiratorias, siendo la hipoventilación transitoria el efecto respiratorio más común. Al respecto, se han descrito períodos de apnea de corta duración en el 12 % de los pacientes en los que se induce anestesia con etomidato, recuperándose la respiración espontánea al minuto de su administración. Cuando se inyecta a perros sanos a una dosis de 1.5 mg/kg, provoca un incremento del ritmo respiratorio y un descenso del volumen corriente que mantiene el volumen minuto inalterado. El pH arterial y la presión arterial de CO₂ no sufren modificaciones; sin embargo dos minutos después de la administración de etomidato se desarrolla una leve hipoxemia, con retorno rápido de la presión arterial de oxígeno a valores normales. Cuando se utilizan dosis más altas (3 mg/kg), se produce una leve

acidosis respiratoria. Uno de los efectos secundarios más temidos es la inhibición de la esteroidogénesis adrenal. Por otra parte, también puede provocar náusea, vómito, tos, hipo y/o temblor, laringoespasmos, arritmias cardíacas, hipotensión, hipertensión, tromboflebitis, convulsiones y dolor venoso durante la administración. En este sentido, la inducción puede verse acompañada por una leve y transitoria disminución de la presión sanguínea, aunque también provoca disminución de cortisol que no responde a la administración de ACTH. Por otro lado, también se ha reportado que en algunos pacientes suelen existir breves períodos de mioclonos y estimulación frénica, lo cual puede evitarse con una sedación previa, de hecho este fármaco es hiperosmolar por lo que se recomienda diluir 1:1 con SSF y administrar lentamente.

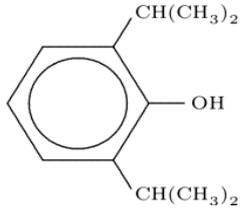
9. Contraindicaciones: individuos con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, donde en perros se han reportado efectos tóxicos por el propilenglicol, así también se contraindica en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y adrenal. Del mismo modo, no deberá usarse durante el embarazo y para la sedación o anestesia prolongada, debido a la supresión corticoadrenal.

10. Interacción: inhibe la actividad de la pseudo-colinesterasa por lo que puede aumentar el efecto de la succinilcolina. Potencializa la acción de los relajantes musculares no despolarizantes, analgésicos narcóticos, barbitúricos, anestésicos disociativos, anestésicos volátiles, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos. De esta manera, la interacción farmacológica más común es que el etomidato se administre con un opiáceo, a causa de su carencia de efecto analgésico.

11. Forma farmacéutica: se expende en una solución de propilenglicol a 2 mg/ml ó 20 mg/ml bajo el nombre de Hypnomidate ® o Amidate ® (Mariño, 1997; González y Pereira, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Trevor y Way, 2005; Ibancovich y García, 2006; Plumb, 2006; Pawson y Forsyth, 2008).

PROPOFOL

1. Nombre genérico: Propofol.



2. Origen y química: el propofol o 2,6 di - isopropil - fenol es un compuesto simple del grupo de los fenoles. Derivado alquil-fenólico.

3. Acción farmacológica: hipnótico de acción ultracorta.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- rápida por vía intravenosa, produciendo inconciencia suave y sin excitación. *Distribución.*- con vida media de 2 - 10 min lo que permite disfrutar de un tiempo de inducción similar o discretamente superior que de los barbitúricos de acción ultracorta. Se une notablemente a los eritrocitos y proteínas plasmáticas (97 - 99%). Atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica, placenta y leche. *Biotransformación.*- es en hígado mediante conjugación con ácido glucorónico, hasta metabolitos inactivos, pero debido a su velocidad de desaparición (que es superior al del flujo sanguíneo hepático), se sugiere que además del metabolismo hepático hay otros lugares de metabolismo extrahepático. Entre ellos se ha citado el citocromo P450 en pulmón. *Excreción.*- se elimina en forma activa por el riñón.

5. Farmacodinamia: el propofol actúa mediante la inducción de una depresión del neurotransmisor inhibitorio GABA, provocando la apertura de los canales de cloruro, causando hiperpolarización celular, por lo que disminuye la actividad metabólica cerebral. Además reduce la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral.

6. Posología: en el perro de 6 - 8 mg/kg sin premedicación y de 3 - 4 mg/kg con premedicación. Así mismo, la tasa de infusión continua es de 0.4 mg/kg/min IV. En los gatos se sugieren 8 mg/kg IV (sin premedicación), 6 mg/kg IV (con premedicación) y 0.51 mg/kg/min IV en infusión continua.

Este agente anestésico también ha sido propuesto en especies como los conejos, en los cuales se dosifican 5 - 14 mg/kg, sin embargo en estos animales no se sugiere como anestesista de mantenimiento. Por otro lado, en las ratas se administran 10 mg/kg, en los ratones 26 mg/kg, en las iguanas 3 mg/kg con catéter intraóseo o en la vena ventral coccígea y en tortugas y serpientes se dosifica a razón de 5 - 15 mg/kg.

7. Usos terapéuticos: anestesia general de corta duración, mantenimiento de la anestesia general de larga duración, sedación prolongada o la inducción previa a la anestesia inhalatoria con gases, para hacer exámenes radiológicos, exploraciones oculares u otológicas, estudios ecográficos, pequeñas suturas, extracción de espigas, exploración de vías respiratorias con muestras, lavados traqueales, broncoscopias, uso en procedimientos quirúrgicos de superficie, endoscopias, resonancia magnética y tratamiento de radioterapia antineoplásica. Ha sido exitosamente usada en perros (3 meses) y gatos (8 meses) jóvenes. Se debe administrar con lentitud (25% de la dosis calculada cada 30 segundos hasta el efecto deseado) para evitar apnea y por consecuencia cianosis.

8. Reacciones adversas: en 1 - 3 % de los pacientes hay depresión respiratoria, bradicardia importante, apnea, hipotensión (3 - 9 %), sin embargo se han reportado cianosis en pocas ocasiones y dolor posterior a la inyección. De forma menos habitual se ha reportado arritmias, bigeminismo, taquicardia, movimientos musculares involuntarios, más raramente mioclonias perioperatorias y opistótonos. Durante la fase de recuperación pueden aparecer náuseas y vómitos. Puede producirse cierto dolor en el sitio en que se inyectó el fármaco, pero rara vez es seguido de flebitis y trombosis. Este agente es útil durante la cesárea porque causa depresión fetal mínima.

9. Contraindicaciones: en pacientes con hipersensibilidad al propofol o hacia algunos de sus componentes, no obstante se debe utilizar con precaución en pacientes con cardiopatías, hiperlipemia, pancreatitis o hiperlipoproteinemia primaria, enfermedad vascular cerebral o hipertensión intracraneal, enfermos ancianos o debilitados. Pacientes en choque, bajo estrés pronunciado o que experimentan trauma grave pueden ser hipersensibles a los efectos depresores cardiovasculares y respiratorios del propofol. Los gatos con enfermedad hepática preexistente pueden exhibir tiempos de recuperación más prolongados. No produce analgesia, ni anestesia de larga acción.

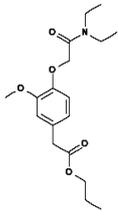
10. Interacciones: es compatible con anestésicos inhalados y fármacos preanestésicos, aunque se debe de reducir su dosis si se utiliza junto a ellos. Los morfomiméticos (meperidina, oximorfona, fentanilo) aumentan en un 300% el efecto del propofol porque lo desplazan de su unión con las proteínas plasmáticas. Solo se recomienda su dilución en dextrosa al 5%. La bradicardia provocada por propofol puede ser exacerbada en animales medicados por premedicaciones opioides, en particular cuando no se utilizan agentes anticolinérgicos (atropina) concurrentes. Las drogas inhibitoras del sistema enzimático P-450 hepático (por ejemplo cloranfenicol, cimetidina) u otras drogas lipofílicas básicas (por ejemplo fentanilo, halotano), potencialmente pueden incrementar los tiempos de

recuperación asociados con el propofol. La importancia clínica es incierta, pero en los gatos puede resultar significativa. Al combinarse con vecuronio (100 mg/kg) puede inducir depresión respiratoria y puede ser revertida con nalbufina (10 mcg Dt).

11. Forma farmacéutica: Dipriván ®, Indufol ®, Recofol ®, Fresofol ®, Propoffler ® (Mariño, 1997; Fuentes, 2002; González y Pereira, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández; 2005; Trevor y Miller, 2005; Marshall y Longnecker, 2006; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

PROPANIDIDO

1. Nombre genérico: Propanidido.



2. Origen y química: es una amina del ácido fenoxiacético, derivado de los eugenoles, entre cuyas características físicas se ha citado que es un líquido oleoso con pH de 7 - 7.4.

3. Acción farmacológica: inductor anestésico de acción ultra corta y que prácticamente se usa sólo en gatos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta de forma rápida, ya que se administra por vía intravenosa. *Distribución.*- se metaboliza principalmente en el plasma. El 90 % del fármaco se fija en el SNC y los órganos con flujo sanguíneo elevado, la vida media es de 30 minutos, se distribuye en otros tejidos y se fija en un 70 % a las proteínas plasmáticas. Su tiempo de vida media es de 2 - 10 minutos, lo que permite disfrutar de un tiempo de inducción similar o discretamente superior que de los barbitúricos de acción ultracorta. Se une notablemente a los eritrocitos y proteínas plasmáticas (97 - 99 %). Atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica, placenta y leche. *Biotransformación.*- Es inactivado por las pseudocolinesterasas plasmáticas y posteriormente por hidrólisis y colinesterasa hepáticas. *Excreción.*- los metabolitos inactivos se eliminan por orina en un 92 - 95 % y 5 - 8 % en la heces.

5. Farmacodinamia: actúa sobre los receptores GABA, alterando la excitabilidad de las neuronas a nivel presináptico interfiriendo en la despolarización, necesaria para la inducción del potencial de acción.

6. Posología: en felinos se dosifica a razón de 50 mg/kg como bolo de inducción y de 25 - 30 mg/kg vía IV, cada 5 minutos en promedio.

7. Usos terapéuticos: en humanos se ha utilizado en procedimientos ginecoobstétricos de corta duración, como: retiro de dispositivo intrauterino endoscopías, aborto incompleto, hemorragia uterina anormal, aborto inevitable, retención de restos placentarios. Por otra parte, en medicina veterinaria y en el caso particular de los gatos se ha sugerido su empleo como inductor de anestesia y anestésico de acción ultra corta.

8. Reacciones adversas: estas han sido mayormente documentadas en humanos, donde se han reportado reacciones de hipersensibilidad relacionadas a grandes dosis y a la inyección demasiado rápida. Al respecto, durante la inducción se pueden presentar movimientos involuntarios de los músculos e hipertensión severa, además de efectos tromboembólicos, así como náuseas y vómito. También se ha observado, anemia hemolítica y nefropatías con función renal restringida. Puede causar hipotensión, debido principalmente a la vasodilatación periférica y un efecto inotrópico negativo sobre el corazón, sin embargo en pacientes con premedicación hay 20 % de fenómenos excitatorios durante la inducción. De forma particular, en los gatos en los estudios realizados donde se ha evaluado la fórmula roja, niveles de urea, creatinina, así como las enzimas fosfatasa alcalina sérica (FAS), alanino amino transferasa (ALT), gamma glutamil transferasa (GGT) y colinesterasas, no se han observado variaciones en los rangos basales establecidos, sin embargo menos del 15 % de los gatos anestesiados con este fármaco si llega a manifestar ptosis, defecación y micción.

9. Contraindicaciones: en estados de choque, anemia hemolítica, insuficiencia renal, pacientes convulsivos, hipotensos o con hipoproteinemia.

10. Interacciones: ejerce potencialización de efectos con todos los depresores del SNC, donde se incluyen los tranquilizantes como las fenotiacinas y agonistas alfa adrenérgicos, así como anestésicos disociativos, propofol, barbitúricos, opioides, relajantes musculares y/o anestésicos inhalados.

11. Forma farmacéutica: Panitol ® (Benítez y Sánchez, 2006; Garcés y Tovar, 2006; PLM, 2007).

6.15 Anestesia Disociativa.

Este tipo de anestesia describe un estado en el cual, el paciente se siente disociado o indiferente con respecto a su entorno (medio ambiente), en algunos casos se puede comparar esa condición con un estado cataléptico, en el que los ojos permanecen abiertos, existe hipertonicidad, rigidez muscular y los reflejos motores no son inhibidos (Ruiz y Hernández, 2005).

Al respecto, algunos autores definen a este estado anestésico como la disociación electroencefalográfica de la actividad del SNC, donde el paciente no responde a un estímulo físico normal pero sí lo puede hacer a los estímulos luminosos y auditivos (Sumano y Ocampo, 2006).

También se ha documentado que persisten además los reflejos de la deglución y el faríngeo. Los fármacos denominados anestésicos disociativos son los siguientes:

- Fenciclidina
- Ketamina
- Tiletamina (Mariño, 1997; Fuentes, 2002; González y Pereira, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

Aunque cabe destacar que los fármacos que más se utilizan en medicina veterinaria son la Ketamina y la Tiletamina. De hecho en el caso de este último, en México se comercializa conjuntamente con el Zolacepam que es una benzodiazepina y que aparece en la forma farmacéutica con la finalidad de disminuir las reacciones adversas de la Tiletamina (Ruiz y Hernández, 2005).

Usos y vías de administración.

En términos generales, los anestésicos disociativos tienen los siguientes usos:

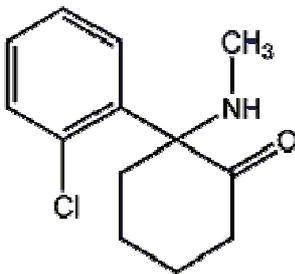
- Anestésico de acción ultracorta en procedimientos quirúrgicos que no requieran de relajación muscular.
- Como inductor de anestesia en el manejo de primates.

- Castración.
- Cesárea, OVH.
- Laparatomía.
- Ortopedia (siempre y cuando se complemente con anestesia inhalada y con benzodiazepinas como el Diazepam o el Midazolam).
- Inmovilización para realizar examen clínico ó radiográfico (Fuentes, 2002).

A continuación se presenta la descripción farmacológica de estos anestésicos, siguiendo el mismo esquema de los once puntos de estudio.

KETAMINA

1. Nombre genérico: Clorhidrato de Ketamina.



2. Origen y química: químicamente es el clorhidrato de 2 - (o-clorofenil) - 2 - (metilamino) ciclohexanona. Es un polvo blanco y cristalino e hidrosoluble, derivado del ácido lisérgico (LSD). Tiene un punto de fusión de 258 - 261 °C. La Ketamina se puede mezclar con solución salina estéril, pero se debe evitar mezclarla en la misma jeringa con barbitúricos porque puede precipitar.

3. Acción farmacológica: anestésico disociativo de acción ultracorta.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es un compuesto hidrosoluble que se absorbe con facilidad por las vías IV, IM y epidural. *Distribución.*- en todo el organismo, inclusive atraviesa la barrera placentaria, aunque no está asociada con abortos. Se une a proteínas plasmáticas en un 50 %, aunque en el gato este parámetro puede ser de 37 - 53 %. Los niveles máximos se presentan a los 10 min de haberse administrado, sobre todo en aquellos órganos de alta perfusión como el hígado, pulmón y encéfalo. Puede utilizar a la grasa corporal como sitio de depósito. *Biotransformación.*- se da en el hígado por dimetilación o hidroxilación del anillo ciclohexanona. *Excreción.*- se elimina en su forma activa y como metabolitos en orina, así también en menor cantidad por las heces.

5. Farmacodinamia: logra su efecto interrumpiendo la transmisión ascendente desde la parte inconsciente a la parte conciente del cerebro (sistema talámico cortical y reticular ascendente). Dichos bloqueos han sido relacionados con la inhibición del transporte neuronal de las aminoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina). La inhibición de la recaptación sináptica del GABA esta asociado a la presencia de rigidez muscular. La analgesia esta asociada al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y al receptor opioide σ .

6. Posología: en el Gato para procedimientos de anestesia que no requieren de relajación muscular de 22 - 33 mg/Kg IM, pero cuando se administra conjuntamente con otros depresores del SNC como Butorfanol, Xilacina, Acepromacina, Diacepam la dosis se reduce a 2.2 - 4.4 mg/Kg IV o de 11 - 33 mg/Kg IM, así mismo cuando se premedica con Atropina se dosifica a razón de 2.2 - 10 mg/Kg IV. Ahora bien en el caso del perro, la Ketamina se administra a razón de 10 - 40 mg/Kg, ya sea IV o IM, aunque al igual que en los felinos cuando se administra un depresor se reduce la dosis de este anestésico en un 50 %. También se le ha utilizado en la anestesia balanceada donde la dosis se reduce a un 25 % aproximadamente, esto es de 5 - 10 mg/Kg IV.

Ratas, ratones, hamsters, cobayos y gerbos: 50 - 100 mg/Kg, sin embargo en las ratas se puede elevar la dosis hasta 200 mg/kg. Conejos: 20 - 60 mg/Kg. Hurones: 5 - 10 mg/Kg. La dosis epidural en perros es de 1 - 3 mcg/kg cada 20 - 30 minutos y tendrá una duración de 6 horas y en gatos es de 1 - 2mcg/kg. Mientras que por infusión continua, la tasa de administración es de 2 - 5 mcg/kg/min. En pacientes con quemaduras graves (perros y gatos) la ketamina ha demostrado ser efectiva a dosis de 8 - 12 mcg/kg PO.

Las dosis en otras especies y protocolos de combinación de la ketamina con otros agentes, se presentan a continuación en los siguientes cuadros.

Cuadro 5. Combinación de Xilacina y Ketamina en algunas especies domésticas

Especie	Dosis y Vía de Administración de Ketamina	Xilacina + Ketamina
Canino	40 mg/kg IM	1 mg/kg + 15 - 20 mg/kg
Felino	40 mg/kg IM	1 mg/kg + 15 - 20 mg/kg
Bovinos	5 - 20 mg/kg IM	0.1 mg/kg + 0.25 mg/kg
Equinos	1 -3 mg/kg. IM	1 mg/kg + 1 -2 mg/kg

(Ruiz y Hernández, 2005)

Cuadro 6. Protocolos de combinación de la Ketamina con tranquilizantes y opioides en pequeñas especies

Neuroléptico o Analgésico	Clorhidrato de Ketamina
Acepromacina: 0.5 - 1 mg/kg IM o IV.	5 - 10 mg/kg IV 10 - 20 mg/kg IM
Diazepam: 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV.	
Midazolam: 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV.	
Propionilpromacina: 0.1 - 0.3 mg/kg IM o IV.	
Romifidina: 40 - 120 mcg/kg IM en perros, mientras que en gatos la dosis es de 200 - 400 mcg/kg por la misma vía.	
Dexmedetomidina: 200 - 375 mcg/m ² en perros o de 40 mcg/kg en gatos.	
Butorfanol: 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV.	

(Ruiz y Hernández, 2005)

Cuadro 7. Dosificación de Ketamina en otras especies domésticas y silvestres.

Especie	Dosis y vía de administración
Porcinos	20 - 30 mg / kg. IM
Aves	100 mg /kg. IM
Ovinos y caprinos	11 - 22 mg / kg. IV
Serpientes	22 - 132 mg /kg. IM
Tortugas	20 - 50 mg/kg y en animales premedicados de 10 - 20 mg/kg

(Ruiz y Hernández, 2005)

7. Usos terapéuticos: anestesia de corta duración, inmovilización para exámenes clínicos, radiológicos y cirugías.

8. Reacciones adversas: hipotensión, taquicardia, dolor en el sitio de aplicación, rash, laringoespasmos, aumento del tono muscular, nistagmus, alucinaciones, hipotermia, sialorrea, midriasis, opistótonos, bradicardia, respiración amnéstica (pausada e irregular, en la que la espiración es mayor a la inspiración), hiperestesia, hiperacusia, deshidratación de córnea y aumento de la presión intracraneal e intraocular. Rara vez con dosis altas provoca depresión respiratoria, hipotensión y

arritmias. La temperatura corporal disminuye en promedio hasta 1.6 °C. Los reflejos pinal, podal, fótico, laríngeo, faríngeo, corneal y peritoneal no son abatidos completamente. Sobre el aparato cardiovascular se menciona que se produce aumento del volumen minuto, frecuencia cardiaca, presión arterial y presión venosa central. Finalmente algunos autores describen que a dosis terapéuticas máximas o sobredosificación se puede presentar vocalización, emesis, disnea, convulsiones, recuperación errática y prolongada.

9. Contraindicaciones: no se administre en pacientes con hipotensión, lesión hepática o renal severa y deshidratación. Como agente único de cirugía o bien en intervenciones quirúrgicas de laringe, faringe y celiotomías, debido a que permanecen los reflejos involucrados, así como aquellos que cursan con traumatismo cráneo-encefálico y glaucoma o en aquellos con problemas de columna vertebral.

10. Interacciones: el uso de barbitúricos, diazepam, acepromacina o narcóticos alargan el tiempo de recuperación anestésica. Potencializa el bloqueo neuromuscular y la depresión respiratoria de la tubocurarina, succinilcolina y en general de los relajantes musculares. El cloranfenicol aumenta los efectos anestésicos de la Ketamina, por inhibición del sistema microsomal hepático. Particularmente la combinación con Xilacina puede inducir arritmias, edema pulmonar y depresión respiratoria. Como los pacientes permanecen con los ojos abiertos se debe proteger el globo ocular con un lubricante oftálmico. Cuando se utiliza con Halotano, la recuperación es más prolongada y se inhiben sus efectos cardioestimulantes. Por otra parte, las hormonas tiroideas produjeron hipertensión y taquicardia. En cuanto a interacciones de antagonismo, los anestésicos disociativos no poseen antagonistas competitivos, no obstante si existen sustancias que provocan antagonismo fisiológico o no competitivo, entre las cuales se ha citado el uso de Yohimibina en dosis de 0.05 - 0.2 mg/kg; o bien el uso de Naloxona en dosis de 0.1 - 0.4 mg/kg, que lo único que provocan es estabilizar al paciente hemodinámicamente y reducir su vida media plasmática.

11. Forma farmacéutica: Imalgen 1000 ®, Anesket ®, Ketalar ®, Ketalin ®, Ketamin 10% ®, Ketamina ®, Ketavet ® (Pulido *et al.*, 1996; Fuentes, 2002; González y Pereira, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Ibancovich y García, 2006; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Ibancovich, 2007; PLM, 2007).

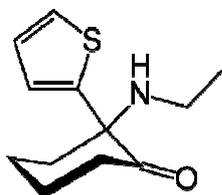
En conclusión, se recomienda el uso de Ketamina en gatos y en la mayor parte de los casos en combinación con otro agente, ya que cuando se administra sola, el paciente permanece con los ojos abiertos, pupilas dilatadas, salivación excesiva, rigidez ó extensión de los miembros posteriores, opistótonos y posiblemente convulsiones, hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria. Las convulsiones en el gato se pueden controlar con acepromacina o barbitúricos de acción ultracorta. Por otra parte, para inhibir los efectos colinérgicos como el ptialismo se administra atropina, así mismo como los pacientes permanecen con los ojos abiertos se debe proteger el globo ocular con un lubricante oftálmico (lágrima artificial) (Ruiz y Hernández, 2005).

Ventajas de la ketamina.

- No irrita por vía IM
- Por la vía señalada es útil como anestésico general fijo, con una acción de más o menos 20 a 60 minutos.
- Cuando se aplica por vía IV su acción se manifiesta aproximadamente a los 60 segundos y dura de 5 a 10 minutos.
- A diferencia de los barbitúricos, si produce analgesia en la inducción, pero ésta es de tipo somática, no es visceral.
- No causa depresión respiratoria en la mayoría de las veces y rara vez produce laringoespasma.

TILETAMINA

1. Nombre genérico: Tiletamina.



2. Origen y Química: es un derivado de la fenciclidina, que a su vez proviene del ácido lisérgico (LSD). Químicamente es 2 - (etilamina) - 2 (2-tienil) - ciclohexanona, de hecho se clasifica como una ciclohexamina.

3. Acción farmacológica: anestésico disociativo de acción ultracorta.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por vía IM e IV, debido a que es un compuesto hidrosoluble. La inducción tarda 2 - 3 min y la anestesia tiene una duración de 60 min. *Distribución.*- se da de forma rápida por los tejidos corporales, fundamentalmente; tejido adiposo, hígado, pulmón y

cerebro. Aproximadamente la recuperación tarda de 1 a 5 h. En el gato produce analgesia a altas dosis. *Biotransformación.*- se produce en el hígado por desmetilación e hidroxilación del anillo ciclohexanona. *Excreción.*- los metabolitos son eliminados por la orina y en menor cantidad por las heces.

5. Farmacodinamia: es un anestésico muy parecido a la ketamina, es por ello que logra su efecto interrumpiendo la transmisión ascendente desde la parte inconsciente a la parte conciente del cerebro (sistema talámico cortical y reticular ascendente). Dichos bloqueos han sido relacionados con la inhibición del transporte neuronal de las aminoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina). La inhibición de la recaptación sináptica del GABA ha sido asociada a la presencia de rigidez muscular. La analgesia esta asociada al receptor N - metil - D - aspartato (NMDA) y al receptor opioide σ . Por lo anteriormente citado este fármaco induce a la anestesia y amnesia por disociación del SNC, mediante una estimulación marcada central o inducción de un estado cataléptico. Así mismo, la tiletamina produce una depresión del sistema de proyecciones tálamo - neocorticales junto con la activación del sistema límbico, esto último, provoca un patrón de electroencefalograma epileptiforme.

6. Posología: se presenta en el cuadro 8.

Cuadro 8. Vías de administración y dosis terapéutica de la Tiletamina en perros y gatos.

Caninos	Felinos
5 - 10 mg / kg vía IV.	5 - 7.5 mg / kg vía IV.
7 - 25 mg / kg vía IM.	10 - 15 mg / kg vía IM.
3 - 7.5 mg / kg vía IV en animales premedicados	

(González, 2008)

Sin embargo, la Tiletamina en conjunto con el Zolacepam se puede usar en otras especies, por lo que en el cuadro 9 se indican las dosis en cada caso.

Cuadro 9. Dosis y vía de administración en otras especies.

Especie	Dosis y Vía de administración
Gerbos	20 mg/kg
Ratones	80 - 100 mg/kg
Serpientes y quelonios	3 - 10 mg/kg
Hurones	18 - 22 mg/kg
Equinos	1 - 2 mg/kg combinado con Xilazina
Becerras	3 - 4 mg/kg/IM
Cerdos	4 - 7 mg/kg/IM
Becerras	1 mg/kg/IV
Cerdos	1 - 2 mg/kg/IV

(Plumb, 2006)

7. Usos terapéuticos: anestesia de corta duración, inmovilización para exámenes clínicos y radiológicos, o bien como parte de un protocolo de anestesia equilibrada.

8. Reacciones adversas: salivación excesiva por lo que se recomienda la premedicación con atropina (0.044 mg/kg). El paciente permanece con los ojos abiertos y las pupilas ligeramente dilatadas, por lo que se debe de aplicar una pomada oftálmica. Existe persistencia del reflejo palpebral y corneal. También se ha descrito que cuando se administra por vía IV rápida produce espasmos clónicos, arritmias, hipotensión, taquicardia, laringoespasmos, aumento del tono muscular (rigidez), incremento de las presiones intracraneal e intraocular, alucinaciones, nistagmus, respiración apnéstica (pausada e irregular, en la que la espiración es mayor a la inspiración), hiperestesia, hiperacusia, deshidratación de córnea, convulsiones, acidosis metabólica e hipertermia. Puede haber salivación, aumento de las secreciones respiratorias, aumento de la frecuencia cardíaca y presión sanguínea, hipertensión e hipotensión. En la recuperación puede presentarse vómito, vocalización, hipertoniá, rigidez muscular, cianosis, paro cardíaco (en los enfermos) y edema pulmonar.

9. Contraindicaciones: animales con enfermedad pancreática, renal, cardíaca y respiratoria severa. No se debe de utilizar en animales gestantes ya que provoca espasmos y convulsiones. También se debe evitar su uso como agente único de cirugía o bien en intervenciones quirúrgicas de laringe, faringe y celiotomías (laparotomías), debido a que permanecen los reflejos palpebral, laríngeo,

faríngeo y peritoneal involucrados, así como aquellos pacientes que cursan con traumatismo cráneo – encefálico, glaucoma y pacientes con trauma espinal.

10. Interacciones: presenta potencialización con anestésicos inhalados para cirugía abdominal u ortopédica, así también con fenotiazínicos (Acepromacina, Propionilpromacina) y benzodiazepinas (Diacepam) para mejorar la anestesia. Se puede mezclar con Zolacepam para lograr una anestesia disociativa, con disminución de los reflejos citados en el punto anterior. El cloranfenicol, barbitúricos y narcóticos aumentan los efectos anestésicos de la Tiletamina, por inhibición del sistema microsomal hepático. Por otro lado, presenta antagonismo con la Yohimibina quien ha mostrado ser una alternativa de antagonismo no competitivo, sin embargo a diferencia de la Ketamina, la Tiletamina se antagoniza con Naloxona, debido a que el receptor sigma es dextrógiro y la naloxona es una forma levógira.

11. Forma farmacéutica: Zoletil 50 ®, Zoletil 100 ®, Zelazol ® (Pulido, 1996; Fuentes, 2002; González y Pereira, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

6.16 Anestésicos Esteroidales.

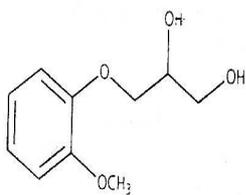
Son sustancias que se diferencian de los barbitúricos por tener un amplio margen terapéutico ya que dependen de la biotransformación y excreción que estos sufren. La mayoría de estos fármacos se emplean desde 1941 a la fecha, donde investigadores como Selyen descubrió que cualquier esteroide podía producir anestesia aplicado en grandes dosis. En este sentido, los agentes esteroidales poseen una inducción de 3 a 4 minutos, con una duración de 3 a 5 veces mayor que la del tiopental y un margen de seguridad más amplio (Ruiz y Hernández, 2005).

El uso de estos productos está poco difundido, así por ejemplo el Gliceril Guayacol Éter y el Hidrato de Cloral todavía se llegan a utilizar, sin embargo otros como el Altesín han caído en desuso, por lo que en este apartado solo se darán los datos más importantes de estos fármacos.

GLICERIL GUAYACOL ÉTER (GGE)

1. Nombre genérico: Gliceril guayacol éter.

2. Origen y química: es un polvo blanco de sabor amargo, fotosensible, que tiene un peso molecular de 198.2 Daltons y su fórmula condensada es $C_{10}H_{14}O_4$. Su nombre químico es 3 - (2-metoxifenoxi) - 1,2 - propanodiol.



3. Acción farmacológica: induce la relajación muscular sin pérdida total de la conciencia en virtud de sus efectos a nivel de la médula espinal.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por vía intravenosa. *Distribución.*- se da de forma amplia principalmente por los tejidos de mayor perfusión, inclusive se ha descrito que atraviesa la barrera placentaria. *Biotransformación.*- es inactivado por acción del sistema microsómico hepático, mediante oxidación e hidroxilación. *Excreción.*- se elimina por orina.

5. Farmacodinamia: disminuye drásticamente las respuestas reflejas polisinápticas al deprimir las neuronas internunciales o de Renshaw, lo que confiere al fármaco efectos hipnóticos, sedantes y analgésicos adicionales y que aparentemente se deben en parte a efectos directos sobre la formación reticular. La parálisis flácida es menos selectiva por los músculos intercostales y sólo los afecta con

dosis altas; en este caso la respiración continúa por acción diafragmática, relajando los músculos laríngeos y faríngeos.

6. Posología: se presenta en el cuadro 10.

Cuadro 10. Dosificación del Gliceril Guayacol Éter en especies domésticas

Especie	Dosis
Equinos y Vacas	110 - 130 mg/kg
Perros	44 - 88 mg/kg/IV
Bovinos	66 - 132 mg/kg/IV
Cerdos	44 - 88 mg/kg/IV
Caprinos y Ovinos	66 - 132 mg/kg/IV

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: principalmente en caballos como parte de un protocolo anestésico, donde se emplea con una medicación previa de Xilazina en dosis de 1 mg/kg, seguido de la administración de Ketamina a razón de 2 mg/kg (ambas por vía IV), posteriormente y para profundizar el estado anestésico se utiliza en un litro de SSF, una mezcla de Tiopental sódico (1 g/100 kg) y GGE (50 g Dt), donde el mantenimiento de la anestesia se hace con bolos de 200 mg Dt de Xilazina cada 30 minutos. Además este fármaco también se utiliza como relajante muscular y como coadyuvante en procesos bronquiales y de la tos asociada a las enfermedades bronquiales crónicas.

8. Reacciones adversas: las constantes fisiológicas se ven mínimamente afectadas. Algunos estudios indican que hay decremento de la presión parcial de oxígeno arterial; pero no es suficiente para inducir hipoxia clínica. Inicialmente se pensaba que las propiedades irritantes causaban aumento de la frecuencia respiratoria, pero ahora se sabe que ni ésta, ni el volumen corriente se ven afectados. Se cree que la leucocitosis moderada que induce este fármaco se debe a la tensión emocional, ya que no se logra inconsciencia total. Así mismo, también puede notarse una hipotensión arterial, pero la integridad cardiovascular es notable en general. Por otro lado, se ha documentado que puede producir tromboflebitis, por lo que se recomienda el uso de catéteres largos.

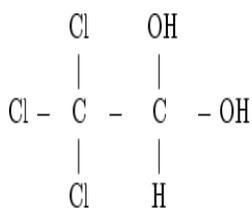
9. Contraindicaciones: insuficiencia hepática y/o renal.

10. Interacciones: puede administrarse con agua estéril, ketamina, pentobarbital, tiamilal, tiopental y xilazina. No debe administrarse con anticolinérgicos (fisostigmina, neostigmina, andostigmina, edrofonio), ya que se potencializa el efecto. Para que la hemólisis sea mínima debe añadirse siempre 5 % de dextrosa o glucosa aunque se han recomendado otros barbitúricos para la mezcla mencionada, por ejemplo, se prefiere el pentotal debido a que la experiencia ha demostrado gran seguridad con el uso de éste. Otro protocolo de anestesia de gran utilidad y preferido por muchos clínicos consiste en administrar por vía IM 2.2 mg/kg de xilacina; 15 minutos después, 1.7 mg/kg de ketamina e inmediatamente después, glicerol-guayacol éter al 5 % hasta obtener efecto. En ovejas, cabras, vacas y venados se recomienda altamente atropina como preanestésico (0.045 mg/kg) y gliceril-guayacol-éter al 5% con pentotal. En caballos, cuando se va a manipular el ojo (bloqueo del reflejo oculocardíaco) o se sospecha de un bloqueo auriculoventricular o bien la manipulación visceral que pueda activar una respuesta vagal, se puede utilizar atropina (0.01 - 0.02 mg/kg) administrando enseguida 1 litro de aceite mineral por sonda nasogastroesofágica para minimizar el efecto paralítico.

11. Forma farmacéutica: Guaifenesín (González y Pereira, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

HIDRATO DE CLORAL

1. Nombre genérico: Hidrato de cloral.



2. Origen y química: es una sustancia cristalina de color blanco con olor parecido al del melón que se obtiene por acción del cloro sobre el alcohol etílico. Su fórmula condensada es $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$ y tiene peso molecular de 165.4 Daltons.

3. Acción farmacológica: Se usa como inductor de la anestesia, aunque posee propiedades hipnóticas y sedantes.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por las vías oral, intraperitoneal e intravenosa. *Distribución.*- El hidrato de cloral es muy liposoluble, por lo que atraviesa con facilidad las membranas por permeabilidad y así entra en las células de todo el organismo. Se ha establecido que posee vida media plasmática de 4 – 12 h en el caballo. *Biotransformación.*- se oxida a ácido tricloroacético y

la mayor parte se reduce a tricloroetanol debido a la acción de la deshidrogenasa alcohólica, posteriormente se conjuga en el hígado con ácido glucurónico para formar ácido uroclorálico, que es un compuesto sin actividad hipnótica. *Excreción.*- se elimina vía líquido cerebroespinal, leche y sangre fetal.

5. Farmacodinamia: se ha sugerido que el cloro presente en su molécula actuaría como hiperpolarizante de las neuronas de conducción y que el efecto depresor podría ser consecuencia de una acción agonista GABA del tricloroetanol.

6. Posología: se presenta en el cuadro 11.

Cuadro 11. Dosis del Hidrato de Cloral administrado por vía oral en el caballo.

Dosis (inductor oral y sedante)			
Oral (inducción)	Grandes especies 15 – 45 g Dt Ovinos, caprinos y cerdos 2 – 4 g Dt Caninos 0.3 – 1 g/kg Felinos 0.12 - 0.6 g Dt		
Sedación	Ligera	Media	Profunda
Equinos de Caza	37 g	52 g	67 g
Tiro	45 g	60 g	75 g
Tiro pesado	52 g	75 g	90 g

(Ruiz y Hernández, 2005)

7. Usos terapéuticos: se utiliza sólo como inductor de la anestesia o bien como hipnótico y/o sedante, principalmente en equinos.

8. Reacciones adversas: en ocasiones irrita la mucosa gástrica, por lo que puede ocasionar vómito, aunque en dosis anestésicas deprime notoriamente los centros respiratorio y vasomotor, de esta manera se prefiere su empleo como hipnótico. Cuando se aplica por error en el sitio perivascular puede ocasionar irritación tisular, dolor intenso, inflamación y necrosis e incluso destrucción de la vena utilizada. Por otro lado, se ha informado que el hidrato de cloral en grandes dosis deprime la contractilidad cardíaca, por lo que acorta el período refractario. Por desgracia, su margen de seguridad es muy estrecho, ante esto se ha documentado que puede ocasionar la muerte por depresión progresiva

del centro respiratorio. En grandes dosis deprime los centros respiratorio y cardiaco, además de causar degeneración hepática, probablemente por la liberación de cloroformo. Deprime muy poco la presión arterial en dosis bajas pero al aumentar ésta (anestesia) deprime profundamente el centro vasomotor, por otra parte también puede disminuir la presión sistólica en el caballo hasta 80 mmHg. En ocasiones, este fármaco provoca la muerte en caballos por estimulación del nervio vago y bloqueo cardiaco grave; por ello está indicado el uso de atropina como preanestésico.

9. Contraindicaciones: insuficiencia hepática y/o renal.

10. Interacciones: se han sugerido diversas fórmulas con proporciones variables de hidrato de cloral y sulfato de Mg^{2+} para acentuar la relajación muscular. En caballos suele ser útil administrar la combinación de hidrato de cloral al 12 % más sulfato de magnesio (Mg^{2+}) al 6% a una velocidad que no exceda los 30 ml por minuto, de esta forma se debe interrumpir al llegar a la etapa de anestesia quirúrgica (ausencia de reflejos). La anestesia tiene duración de 30 min, la inclusión del Mg^{2+} obedece a un efecto de bloqueo neuromuscular semejante al del curare para inducir una buena relajación muscular y con ello se reduce el uso de hidrato de cloral. La cantidad total utilizada de esta mezcla en el caballo varía de 200 a 400 ml según la talla del animal. En cerdos se ha utilizado esta mezcla por vía IP en dosis de 2 ml kg para anestesia quirúrgica. El hidrato de cloral más sulfato de Mg^{2+} y pentobarbital constituye otra opción. La ventaja de esta mezcla es conservar la capacidad depresora de cada compuesto. Las proporciones de cada elemento son 30 g de hidrato de cloral, 15 g de sulfato de magnesio y 6.6g de pentobarbital sódico, disueltos en 1 L de agua. La mezcla debe prepararse 1 h antes de utilizarla ya que después se precipita, al respecto la administración es a efecto y pueden requerirse 200 – 600 ml de preparado durante la inducción.

11. Forma farmacéutica: Hidrato de Cloral (González y Pereira, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

6.17 Neuroleptoanalgesia.

Es la sedación motriz o estado de indiferencia psíquica a los estímulos externos y de estabilidad neurovegetativa y de inconsciencia, dada por la administración conjunta de un fármaco tranquilizante (neuroléptico) y de un analgésico generalmente derivado del opio (Ruiz y Hernández, 2005).

Generalidades.

Algunos de los beneficios de la aplicación de este método son los siguientes:

- Su uso en intervenciones de alto riesgo como en animales viejos, en estado de choque, intoxicados y con insuficiencias cardíacas, hepáticas y/o renales.
- Su aplicación en intervenciones quirúrgicas de corta duración como extirpación de dedos suplementarios, lavado de heridas, lavado de oídos, recordando que se trata de una sedación motriz y que no proporciona resultados satisfactorios en cirugías de cavidad torácica, abdominal y pélvica, a menos que se combine con un anestésico fijo o inhalado.
- Excelente inductor de la anestesia, ya que tiene una inducción muy suave y reduce la anestesia general desde un 50 % hasta un 90% en algunos casos (Fuentes, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

Las primeras combinaciones neuroleptoanalgésicas que se utilizaron en medicina veterinaria fueron las siguientes:

- Fentanil + Droperidol
- Xilacina + Lorazepam
- Azaperona + Metomidato
- Xilacina + Droperidol

Al respecto, la combinación de fentanil y droperidol, fue la primer mezcla utilizada, sin embargo actualmente ha caído en desuso ya que ambos fármacos son un poco difíciles de conseguir en nuestro país (Ruiz y Hernández, 2005).

En este sentido, cuando se llegan a utilizar de manera conjunta generalmente se usan en una proporción de 50/1; esto es 20 mg de droperidol + 0.4 mg de fentanil por ml. Para una neuroleptoanalgesia quirúrgica profunda en perros se utiliza una dosis promedio de 20 mg de droperidol + 0.24 mg de Fentanil por cada 9 Kg de peso, que transformado este dato al producto comercial es un equivalente a 0.05 - 0.1 ml por cada Kg de peso corporal, aunque en otras ocasiones se administra 1 ml/18.2 kg de peso corporal de manera IM y después de 10 minutos se pueden administrar 6.6 mg/kg de Pentobarbital sódico vía IV para profundizar el estado anestésico (Ruiz, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Si ésta mezcla se administra IV se aplican 1 ml/ 11.4 a 27.3 kg y a los 15 segundos se suministra Pentobarbital sódico a razón de 6.6 mg/kg IV (Ruiz, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Los productos farmacéuticos que contienen estas sustancias son Leptan ® o Innovat – vet ®, sin embargo esta combinación premezclada en el mismo producto comercial tiene indicaciones limitadas en la actualidad, en parte debido a las concentraciones fijas de ambos fármacos y que ya fueron citadas, pero también porque la biodisponibilidad creciente de agonistas alfa 2 adrenérgicos y sus antagonistas específicos, ha ido creciendo (Nicholson y Christie, 2004).

En caso de una sobredosis de Fentanyl + Droperidol en los perros se puede emplear Naloxona como antídoto a razón de 0.02 a 0.1 mg/kg ya sea IV ó IM. Por otra parte, algunos autores han sugerido que también se puede aplicar Nalorfina a razón de 1 – 2 mg/kg por vía IV ó IM, aunque ésta última no se recomienda utilizarla en gatos (Ruiz y Hernández, 2005).

En el cuadro 12 se presentan aspectos relevantes sobre los efectos del fentanilo y droperidol cuando se usan de forma conjunta.

Cuadro 12. Efectos del fentanilo, droperidol y la combinación de ambos cuando son usados en el perro.

Efectos	Fentanil	Droperidol	Fentanil + Droperidol
Cardiovasculares	Bradicardia e Hipotensión	Vasoconstricción cerebral	Hipercapnea
Aparato respiratorio	Apnea	Depresión	Depresión y disnea
Musculares	Espasmo del esfínter de Oddi. Rigidez muscular. Laringoespasmo y Broncoespasmo	Efectos mínimos	Rigidez torácica, contracciones musculares, relajación muscular deficiente.
Otros	Miosis, euforia, náusea, vómito, mareo, visión borrosa, prurito.	Mareo, piloerección, insomnio, síntomas extrapiramidales, bloqueo adrenérgico y depresión reticular y neurovegetativa.	No aplicarse propanolol porque induce choque.

(Ruiz y Hernández, 2005)

Por otro lado, en medicina veterinaria ya se pueden realizar otro tipo de combinaciones neuroleptoanalgésicas, por lo que en el cuadro 13 se citan algunas de ellas.

Cuadro 13. Combinaciones de Neuroleptoanalgesia en pequeñas especies.

Neuroléptico	Narcótico
Acepromacina 0.05 - 0.2 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 1 mg).	Oximorfona 0.2 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 3 mg).
	Butorfanol 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg).
	Buprenorfina 0.005 - 0.04 mg/kg.
	Fentanilo 0.02 - 0.04 mg/kg.
	Alfentanilo 0.01 - 0.025 mg/kg (únicamente en perros).
	Nalbufina 0.2 - 0.4 mg/kg (dosis total máxima de 20 mg).
	Xilazina 1 mg/kg IM.
	Meperidina 2 - 4 mg/kg IM o IV.
Propionilpromacina 0.1 - 0.3 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 1 mg).	Butorfanol 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg).
Diazepam 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 10 mg).	Oximorfona 0.2 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 3 mg).
	Butorfanol 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg).
	Buprenorfina 0.005 - 0.04 mg/kg.
	Fentanilo 0.02 - 0.04 mg/kg.
	Alfentanilo 0.01 - 0.025 mg/kg (únicamente en perros).
	Nalbufina 0.2 - 0.4 mg/kg (dosis total máxima de 20 mg).
Midazolam 0.066 - 0.2 mg/kg	Oximorfona 0.2 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 3 mg).
	Butorfanol 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg).
	Buprenorfina 0.005 - 0.04 mg/kg.
	Fentanilo 0.02 - 0.04 mg/kg.
	Alfentanilo 0.01 - 0.025 mg/kg (únicamente en perros).
	Nalbufina 0.2 - 0.4 mg/kg (dosis total máxima de 20 mg).
Xilazina 0.4 - 1 mg/kg	Oximorfona 0.2 mg/kg IM o IV. (dosis total máxima de 3 mg).
	Butorfanol 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg).
	Buprenorfina 0.005 - 0.04 mg/kg.
	Fentanilo 0.02 - 0.04 mg/kg.
	Alfentanilo 0.01 - 0.025 mg/kg (únicamente en perros).
	Nalbufina 0.2 - 0.4 mg/kg (dosis total máxima de 20 mg).

Romifidina 40 - 120 mcg/kg IM en perros, mientras que en gatos la dosis es de 200 - 400 mcg/kg por la misma vía.	Oximorfona 0.2 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 3 mg).
	Butorfanol 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg).
	Buprenorfina: 0.005 - 0.04 mg/kg.
	Fentanilo: 0.02 - 0.04 mg/kg.
	Alfentanilo: 0.01 - 0.025 mg/kg (únicamente en perros).
	Nalbufina: 0.2 - 0.4 mg/kg (dosis total máxima de 20 mg).
Dexmedetomidina 200 - 375 mcg/m ² en perros o de 40 mcg/kg en gatos.	Oximorfona: 0.2 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 3 mg).
	Butorfanol: 0.2 - 0.4 mg/kg IM o IV (dosis total máxima de 20 mg)
	Buprenorfina 0.005 - 0.04 mg/kg.
	Fentanilo 0.02 - 0.04 mg/kg.
	Alfentanilo 0.01 - 0.025 mg/kg (únicamente en perros)
	Nalbufina: 0.2 - 0.4 mg/kg (dosis total máxima de 20 mg)

(Nicholson y Christie, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006)

Neuroleptoanalgesia en cerdos y equinos.

Las pequeñas especies no son las únicas a las cuales se les puede administrar este tipo de mezclas anestésicas, así por ejemplo en el caso de cerdos se tiene una opción terapéutica conformada por la Azaperona (butirofenona) que se dosifica a razón de 1 – 2 mg/kg más la administración de Metomidato (opioide), el cual se suministra a razón de 6 – 7 mg/kg (Caballero y Ahumada, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Por otra parte, en los equinos los protocolos de neuroleptoanalgesia no son la excepción, por lo que en el cuadro 14 se presentan algunas combinaciones con su dosis respectiva.

Cuadro 14. Mezclas de neuroleptoanalgesia aplicables a equinos

Neuroléptico	Narcótico
Acepromacina: 0.04 – 0.1 mg/kg IV	Butorfanol: 0.1 mg/kg IV
Propionilpromacina: 0.1 – 0.2 mg/kg IV	
Xilazina: 0.5 – 1 mg/kg IV	
Romifidina: 80 mcg/kg IV	
Detomidina: 20 – 40 mcg/kg IV o IM	

(Caballero y Ahumada, 2002; Nolan, 2002; Ruiz y Hernández, 2005)

6.18 Analgésicos Narcóticos (opioides).

En términos generales, los conceptos de opiáceo y opioide han sido utilizados indistintamente, sin embargo como introducción al estudio de los péptidos opioides endógenos (POE) es necesario establecer diferencias entre ambos. Al respecto, los opiáceos son fármacos derivados del opio, por lo que en este grupo se encuentran la morfina, codeína y unos veinte alcaloides más. Por otra parte, el término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas, agonistas parciales y antagonistas con actividad semejante a la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y/o sintéticos (Lorenzana, 1998; Gutstein y Akil, 2003; Reisine y Pasternak, 2003).

En cuanto a su relación con la reproducción, la presencia de sustancias parecidas a la morfina en el seno del SNC está respaldada por suficientes evidencias experimentales. En este sentido, observaciones realizadas en pacientes bajo medicación con metadona o adictos a otros derivados del opio, indican que estos, manifiestan anormalidades en sus funciones reproductivas. Así, en la mujer, el empleo intermitente de heroína altera los ciclos menstruales, mientras que en el varón, no afecta las concentraciones circulantes de LH y testosterona, pero puede afectar la libido (Kania y Domanski, 1996; Reisine y Pasternak, 2003; Fuentes *et al.*, 2004).

Posteriormente, se comenzó a documentar con mayor precisión la existencia de sustancias parecidas a la morfina en el seno del SNC, llamándoles a estos productos naturales en forma genérica como endorfinas y posteriormente debido a su estructura química se les atribuyó el nombre de POE. Inmediatamente después del descubrimiento de estos opioides en el cerebro, se hizo evidente la importancia de estudiar su mecanismo de acción en la modulación del dolor (Gutstein y Akil, 2003), así como su participación en la regulación de la secreción de las hormonas relacionadas con la actividad reproductiva (Fuentes *et al.*, 1997a; Reisine y Pasternak, 2003; Ruiz, 2004).

Al respecto, desde hace aproximadamente tres décadas ha quedado demostrado que los POE producen un extenso efecto sobre los sistemas neuronales del encéfalo y sobre la glándula pituitaria, modificando con ello la actividad secretora de las neuronas hipotalámicas. Una revisión sobre el tema hace referencia al control que ejercen los POE sobre las neuronas secretoras de GnRH e incluso propone un modelo que ayuda a entender cómo se realiza esta actividad en las células de la región

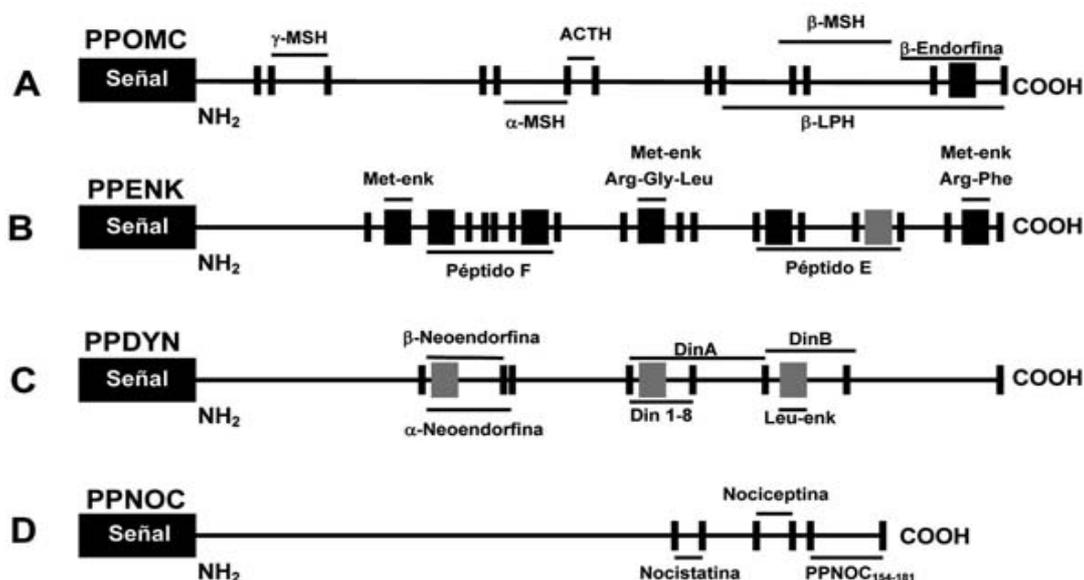
preóptica del hipotálamo y la interacción existente entre los POE, la GnRH y las gónadas (Bicknell, 1985).

Se han identificado tres familias distintas de POE, entre las cuales se describen a las *encefalinas*, *beta-endorfinas* y *dinorfinas*, donde cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan en la actualidad con los nombres de proencefalina (proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (proencefalina B). Por lo que respecta a la POMC, esta se convierte en hormona estimulante del melanocito (γ -MSH), adrenocorticotropina (ACTH) y β -lipotropina (β -LPH). En esta última, dentro de la secuencia de 91 aminoácidos se encuentra la β -endorfina y la β -MSH. Aunque la β -endorfina contiene la secuencia para la metencefalina y su terminación amino, no se convierte en ese péptido; la metencefalina deriva más bien del procesamiento de la proencefalina. Por otro lado, la prodinorfina produce más de siete péptidos que contienen leuencefalina, entre ellos puede segmentar hasta dinorfina A, dinorfina B y α o β -neoendorfina, que difieren entre sí por un aminoácido (Russell *et al.*, 1999; Villarejo *et al.*, 2001; Gutstein y Akil, 2003; Reisine y Pasternak, 2003).

Al respecto, en la figura 36 se muestra un esquema de los genes que codifican para la formación de POE, donde se observa lo siguiente:

- a) La POMC y sus segmentos que dan origen a la γ -MSH, ACTH, β -LPH, β -endorfina y β -MSH.
- b) La preproencefalina (PPENK) y sus fragmentos metionina-encefalina o también llamado metencefalina (Met-enk).
- c) La preprodinorfina (PPDYN) y sus segmentos que dan origen a la leucina-encefalina o leuencefalina (Leu-enk) y que como ya se indicó puede segmentar hasta dinorfina A, dinorfina B y α o β -neoendorfina.
- d) La prepronociceptina (PPNOC) y sus fragmentos nocistatina y nociceptina

Figura 36. Esquema de los genes que codifican la síntesis de POE



(Gutstein y Akil, 2003)

Por otra parte, la secuencia de aminoácidos de los POE más representativos y de los nuevos péptidos relacionados con los POE se presenta en el cuadro 15.

Cuadro 15. Secuencia de aminoácidos de los POE.

Péptidos opioides endógenos representativos	
Leuencefalina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu
Metencefalina	Tir-Gli-Gli-Fe-Met
Dinorfina A	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis-Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Arg-Gln-Fe-Lis-Val-Val-Tr
α – Neoendorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro-Lis
β – Neoendorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro
β – Endorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Met-Tr-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tr-Pro-Leu-Val-Tr-Leu-Fe-Lis-Asn-Ala-Ile-Ile-Lis-Asn-Ala-Tir-Lis-LisGli-Glu
Orfanina FQ / Nociceptina	Fe-Gli-Gli-Fe-Tr-Gli-Ala-Arg-Lis-Ser-Ala-Arg-Lis-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorfina 1	Tir-Pro-Trp-Fe
Endomorfina 2	Tir-Pro-Fe-Fe

(Gutstein y Akil, 2003)

Estudios realizados por Russell *et al.*, (1999), así como por Gutstein y Akil (2003), describen la clonación de un nuevo POE, éste péptido tiene una importante homología de secuencia con la dinorfina A, con una longitud idéntica de 17 aminoácidos, residuos carboxiterminal idénticos y una modificación leve del centro opioide amino terminal (cuadro 15). A este péptido se le ha llamado orfanina FQ (OFQ) o bien nociceptina (N) ya que su función principal es disminuir el umbral del dolor. El sistema N/OFQ representa un descubrimiento de neuropéptidos con un alto grado de identidad de secuencia con los POE, sin embargo el leve cambio de estructura da por resultado una profunda alteración de la función. Este sistema además de las funciones descritas, también tiene propiedades reguladoras del comportamiento, que son mecanismos distintos de los tres POE clásicos, por lo que se ha descrito como una sustancia relacionada a los opioides, que no es antagonizada en su función por la Nx (Russell *et al.*, 1999).

La distribución anatómica de células productoras de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, con concentraciones altas en el núcleo arcuato y en el núcleo del fascículo (tracto) solitario, que se proyecta con amplitud hacia las áreas límbica y del tallo encefálico hacia la médula espinal (Lewis *et al.*, 1987; Russell *et al.*, 1999; Gutstein y Akil, 2003). La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor; los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células pancreáticas productoras de insulina (Pilcher *et al.*, 1988, Villarejo *et al.*, 2001).

Los péptidos derivados de la prodinorfina y la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC y aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma, por lo que se les puede localizar juntos (Weihe *et al.*, 1988).

En particular, los péptidos de la proencefalina se encuentran en áreas del SNC que se cree se relacionan con la percepción del dolor (núcleo trigeminal espinal, sustancia gris periacueductal, láminas I y II de la médula espinal), la regulación del comportamiento afectivo (hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral), regulación del sistema nervioso autónomo (Bulbo raquídeo) y las funciones neuroendócrinas (eminencia media) (Villarejo *et al.*, 2001; Hernández *et al.*, 2006a). El

precursor N/OFQ se distribuye anatómicamente en el hipocampo y corteza, con lo que su función está relacionada con el comportamiento, la capacidad de respuesta al estrés, así como mecanismos de aprendizaje y memoria (Gutstein y Akil, 2003).

No todas las células que elaboran un polipéptido precursor determinado, almacenan y descargan la misma mezcla de péptidos activos, esto puede deberse al procesamiento diferencial secundario o bien, a variaciones en el complemento celular de peptidasas que producen y degradan los fragmentos opioides activos. Aunque los POE parecen funcionar como neurotransmisores (moduladores de la neurotransmisión o neurohormonas), su función fisiológica no ha podido dilucidarse en toda su extensión. Identificar las funciones orgánicas de los POE se ha vuelto más difícil por su coexistencia frecuente con otros neurotransmisores dentro de una neurona determinada (Reisine y Pasternak, 2003; Hernández *et al.*, 2006a).

Los POE, la morfina y la codeína son opioides que se encuentran relacionados de manera natural en los tejidos de los mamíferos; suelen estar en forma conjugada o fijados a proteínas y al menos en la rata, se han descrito las vías metabólicas hepáticas que podrían lograr la síntesis de morfina (Donnerer *et al.*, 1987).

Receptores múltiples de los opioides.

Pruebas convincentes demuestran que en el SNC hay tres clases principales de receptores de los opioides, designados como μ (mu), κ (kappa) y δ (delta), lo mismo que sus subtipos dentro de cada clase. Los estudios de fijación en receptores revelan perfiles de la selectividad diferente para cada clase, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus peculiares perfiles farmacológicos. Además estudios autorradiográficos han demostrado distribuciones únicas para cada clase de receptor dentro del encéfalo y la médula espinal. Anteriormente, la designación de un receptor como opioide se basó en la Nx, que es un antagonista de todos los subtipos de receptores de opioides (Russell *et al.*, 1999; Villarejo *et al.*, 2001; Branson y Marjorie, 2003; Gutstein y Akil, 2003; Resine y Pasternak, 2003; Hernández *et al.*, 2006a).

El descubrimiento de receptores opiáceos en el cerebro y de los POE en el SNC, provocó una tendencia de investigación en neurociencias. En este sentido, reciben más atención tres subclases pertenecientes a los receptores μ , κ y δ (Reisine y Pasternak, 2003; Ruiz, 2004).

Receptores μ .

La mayor parte de los opioides utilizados son relativamente selectivos por los receptores μ , lo que refleja su semejanza con la morfina. Sin embargo, es importante señalar que los fármacos que son relativamente selectivos en dosis estándar, interactúan con subtipos adicionales de receptores cuando se les administra en dosis altas, lo que da por resultado, posibles cambios en el perfil farmacológico. Algunos fármacos, en particular los agonistas y los antagonistas mixtos, interactúan con más de una clase de receptor con las dosis clínicas comunes. Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que pueden actuar como agonistas en un receptor y antagonistas en otros (Villarejo *et al.*, 2001; Reisine y Pasternak, 2003;).

Los receptores μ se definieron inicialmente por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los POE interactúan en los receptores μ . Por ejemplo, la β *endorfina* tiene gran afinidad por estos receptores, no obstante también las *encefalinas* poseen gran afinidad por los mismos. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidez a los receptores μ , pero no tanto como a los $\kappa 1$. Diversos grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser un ligando natural de este sitio y aunque se han desarrollado agonistas muy selectivos para los receptores μ , los antagonistas han sido de mucha utilidad para definir los efectos farmacológicos de este tipo de receptor (Reisine y Pasternak, 2003; Ruiz, 2004).

Por otro lado, la β funaltrexina (β - FNA) bloquea con carácter irreversible a los receptores μ , en tanto que la Nx antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor, identificado como $\mu 1$. Con el empleo de estos antagonistas, los investigadores han establecido en modelos animales que la morfina puede desencadenar analgesia a nivel raquídeo ($\mu 2$) o suprarraquídeo ($\mu 1$), sin embargo, cuando se administra morfina por vía sistémica actúa de manera relevante en los receptores suprarraquídeos ($\mu 1$) (Reisine y Pasternak, 2003; Villarejo *et al.*, 2001).

Los receptores μ se encuentran localizados en las vías de percepción y modulación del dolor en el SNC, asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, centros límbicos, corteza, tálamo, centros barorreflejos, así como la región preóptica, núcleo arcuato y eminencia media del hipotálamo. Sus acciones selectivas generales comprenden la analgesia, supresión de la tos, constipación, hipotensión, sedación, depresión respiratoria, tolerancia, dependencia y supresión de la neurosecreción de gonadotropinas, entre otras acciones (Kalra y Kalra, 1984; Nicholson y Christie, 2004).

Receptores κ .

Su nombre deriva de la letra griega κ , que designa a la ketociclazocina que fue el primer fármaco utilizado para definir la función de este receptor (Nicholson y Christie, 2004).

Al respecto, se han propuesto diversos subtipos de receptores κ a partir de los resultados de pruebas de fijación y de estudios farmacológicos. El agonista U50 488H, marca de manera selectiva a los receptores $\kappa 1$, y los antagoniza la nor - binaltorfimina (nor - BNI). La *dinorfina A* es el ligando endógeno para el receptor $\kappa 1$. La administración raquídea de U50 488H produce analgesia ligada a receptores κ en modelos animales. A partir de estudios de fijación se propuso a los receptores $\kappa 2$, pero aún no han podido dilucidarse sus propiedades farmacológicas. También se identificaron por primera vez los receptores $\kappa 3$ en los estudios de fijación y se ha establecido con cierta claridad sus propiedades farmacológicas. A diferencia de los receptores $\kappa 1$ que producen analgesia a nivel raquídeo; los receptores $\kappa 3$ alivian el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Aunque los efectos de los receptores $\kappa 3$ se corrigen con facilidad mediante diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos de este tipo de receptor. Este último corresponde a los receptores de nalorfina (Reisine y Pastemak, 2003; Villarejo *et al.*, 2001; Ruiz, 2004).

Los receptores κ se encuentran localizados en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, centros límbicos, corteza, tálamo y el riñón, entre sus funciones selectivas están la analgesia moderada (desde la médula espinal), diuresis, sedación y disforia (Nicholson y Christie, 2004).

Receptores δ .

Las *encefalinas* son los ligandos endógenos de los receptores δ . Este tipo de receptor se identifica por la letra griega δ que designa la palabra deferente, ya que el vaso deferente del ratón fue el primer tejido utilizado para definir la función del mismo (Nicholson y Christie, 2004).

Los conocimientos con que se cuenta sobre la farmacología de los receptores δ se encuentran en una base firme en la creación de agonistas y antagonistas altamente selectivos, como el naltrindol. Por medio de estos fármacos, los investigadores han establecido analgesia dental a niveles tanto raquídeo como suprarraquídeo, aunque el sistema raquídeo parece ser más sólido. Se han propuesto dos subclases, los receptores $\delta 1$ y $\delta 2$ de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas novedosos. Los agonistas (D - Pro2, Glu4) deltorfina y DSLET se fijan de preferencia a los receptores $\delta 2$, en tanto que el agonista DPDPE tiene mayor afinidad por los receptores $\delta 1$ (Villarejo *et al.*, 2001; Nicholson y Christie, 2004; Ruiz, 2004).

Los receptores δ se encuentran localizados en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, corteza y tálamo, cuya función principal es la analgesia (Nicholson y Christie, 2004).

Otros receptores opioides.

Se han estudiado de manera extensa tres tipos de receptores de opioides clásicos: μ , δ , y κ , aunque como ya se indicó anteriormente, en experimentos recientes se ha descubierto el receptor N/OFQ, que fue denominado receptor parecido a receptor opioide 1 (ORL-1) o receptor de opioide “huerfano”. Con ello se ha añadido una nueva dimensión al estudio de los POE (Gutstein y Akil, 2003).

El receptor N/OFQ se clonó como resultado de búsquedas de nuevos tipos y/o subtipos de receptores para POE, posee una alta homología estructural con los receptores de opioides clásicos, siendo más alta en las regiones transmembrana y dominios citoplásmicos, y más bajas en los dominios extracelulares críticos para selectividad del ligando. Es posible que los experimentos de clonación adicionales identifiquen genes únicos que codifican para subtipos de receptor, sin embargo, se ha

sugerido que si existen múltiples subtipos de receptores de opioides, podrían derivarse de un gen único y quizás existan múltiples mecanismos para alcanzar perfiles farmacológicos distintos. Dos vías potenciales para la diversidad de receptores son en primera instancia el empalme alternativo de RNA de receptor y en segunda la dimerización de proteínas de receptor (Gutstein y Akil, 2003).

Otros receptores opioides que han sido propuestos son: el receptor épsilon (ϵ) que muestra una notable especificidad por su ligando endógeno la beta endorfina. Este tipo de receptor exhibe acciones similares a las del receptor μ (Villarejo *et al.*, 2001; Nicholson y Christie, 2004). El compuesto sintético SKF 10047 fue utilizado para designar las propiedades del receptor sigma (σ), el cual está asociado a la producción de excitación y disforia pero muestra pobre efecto analgésico (Ruiz y Hernández, 2005). Este receptor resulta interesante pues muestra una preferencia por la forma dextrógira y sus acciones no son revertidas con Nx, que es una forma levógira (Villarejo *et al.*, 2001; Branson y Marjorie, 2003; Picco, 2007), donde al parecer la evidencia sugiere que los receptores σ son compatibles para los efectos terapéuticos de los anestésicos disociativos como la Fenciclidina (polvo de ángel o PCP), Tiletamina y Ketamina, lo que indicaría que la Nx no antagoniza estos efectos, sin embargo González (1985) y Suárez (2001) en medicina humana; González (2005), Hernández y Ruiz (2006), Ruiz *et al.*, (2006), Ruiz *et al.*, (2007) y León (2008) en medicina veterinaria demostraron en sus respectivas áreas la reversión de efectos anestésicos y analgésicos de la Ketamina por efecto de la administración de Nx.

En el Cuadro 16 se presentan los diferentes tipos de receptores, así como ejemplos de los fármacos que provocan interacción en ellos.

Cuadro 16. Características de los diferentes receptores opioides.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	TIPO DE RECEPTOR		
	MU (μ)	KAPPA (κ)	DELTA (δ)
Algunos agonistas selectivos con indicaciones clínicas	Morfina Meperidina Metadona Oximorfona Fentanilo Metomidato Remifentanilo	Butorfanol (también es agonista μ débil) Pentazocina (también es agonista μ débil) Nalbufina Buprenorfina	Ninguno disponible
Ubicación de los receptores	<ul style="list-style-type: none"> • Vías de percepción y modulación del dolor en el SNC • Asta dorsal de la médula espinal (AD) • Z Q G (zona quimiorreceptora gatillo) • Ganglios basales • Centro límbicos • Corteza y tálamo • Centros barorreflejos • Plexo mioentérico 	<ul style="list-style-type: none"> • A D • Ganglios basales • Riñón • Centros límbicos • Corteza y tálamo • Plexo mioentérico 	<ul style="list-style-type: none"> • A D • Ganglios basales • Corteza y tálamo
Acciones selectivas	Analgesia intensa Supresión de la tos Constipación Hipotensión Sedación Excitación motora Depresión respiratoria: causa de muerte por sobredosis Tolerancia y dependencia Vómitos	Analgesia (moderada: desde la médula espinal) Diuresis Sedación Disforia Supresión de la tos	Analgesia (leve: desde la médula espinal) Puede producir excitación motora

(Modificado de Nicholson y Christie 2004)

Efectos neuroendócrinos de los POE.

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la liberación de GnRH y el factor liberador de corticotropina (CRF), con lo que disminuye las concentraciones circulantes de las hormonas LH, FSH, Adenocorticotrópica (ACTH) y *B-endorfina*; estos dos últimos péptidos suelen liberarse de manera simultánea desde los corticotrofos de la hipófisis. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, se disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma (Reisine y Pasternak, 2003; Gutstein y Akil, 2003).

Por otro lado, se han realizado estudios sobre el control de las neuronas secretoras de GnRH y oxitocina en la rata. El conocimiento de ambos sistemas es aún incompleto, pero cada uno ilustra alguna de las posibilidades de la interacción de los POE con las neuronas de GnRH. Se ha enfatizado primero que la liberación de los productos secretados de las terminales nerviosas ocurre principalmente como una consecuencia de la invasión de las membranas terminales por acción de potenciales eléctricos. La actividad eléctrica de estas neuronas, determina la secreción (Kalra y Kalra, 1984; Gutstein y Akil, 2003).

La morfina y los POE pueden inhibir la ovulación en ratas y la secreción de LH. En general, inhiben la liberación de gonadotropinas en muchas especies, incluyendo a los monos. La acción es más pronunciada sobre la LH que en la FSH. Los antagonistas como la Naloxona (Nx), han llegado a ser utilizados extensamente para elevar los niveles plasmáticos de estas hormonas (Kordon *et al.*, 1994).

Los efectos de los opioides exógenos y otros narcóticos, sobre la secreción de gonadotropinas han sido documentados durante largo tiempo después de su descubrimiento y de la descripción de la actividad de los POE (Brooks *et al.*, 1986). Al respecto, la morfina es conocida desde hace tiempo como un inhibidor de la liberación de las gonadotropinas (Reisine y Pasternak, 2003).

Los opioides no tienen un efecto directo sobre la neurosecreción de las gonadotropinas desde la pituitaria anterior ya que la glándula contiene pocos receptores hacia éstas moléculas. Estos opioides parecen inhibir la secreción de las gonadotropinas al prevenir la liberación de la GnRH desde la eminencia media, de esta manera la aplicación del opioide antagonista Nx, puede ocasionar una pronta elevación de las gonadotropinas plasmáticas, indicando que los POE tienen una acción inhibitoria sobre la liberación de GnRH (Cicero *et al.*, 1977; Kalra y Kalra 1984; Gutstein y Akil, 2003).

En este sentido, Kalra (1981) utilizó implantes de Nx en el núcleo arcuato y la eminencia media, demostrando que los opioides pueden actuar en ese sitio inhibiendo la secreción de las terminales de las neuronas liberadoras de GnRH. Claramente los dos últimos sitios donde los POE pueden afectar a las neuronas secretoras de GnRH son el soma de las células y en la región que contienen esas terminaciones nerviosas.

Las conclusiones a las que llegaron Brooks *et al.*, (1986), Enríquez (2003) y Hernández *et al.*, (2006a) después de una revisión detallada sobre el efecto que ejercen los POE en la reproducción en el ámbito de la medicina veterinaria, fue que aparentemente estas sustancias juegan un papel importante en el control de la liberación de la LH en una gran variedad de especies. Los POE actúan suprimiendo la liberación de la GnRH hipotalámica y están implicados en otras actividades, por ejemplo:

- Es el mecanismo que suprime a la LH durante el período pre – puberal.
- La LH es controlada por vías donde se involucra a estas sustancias durante el ciclo estral.
- Los esteroides gonadales en algunas circunstancias ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de la LH a través de rutas donde intervienen las neuronas secretoras de POE.
- Los POE pueden estar involucrados en la regulación del fotoperíodo durante la estación de cría en algunas especies.
- Los POE constituyen un campo potencial para poder manipular la liberación de LH y a través de ello controlar el proceso de ovulación, entre otros procesos reproductivos.

Por otra parte, Gutstein y Akil (2003) concluyeron que los POE participan en la regulación de la secreción hipofisiaria a través de efectos inhibidores tónicos sobre la descarga de ciertas hormonas hipotalámicas. Por tanto, la administración de Nx y Naltrexona, incrementa la secreción de GnRH y del factor liberador de corticotropina, de esta manera aumentan las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH, lo mismo que de las hormonas producidas por sus órganos blanco. Los antagonistas opiáceos no alteran de manera sostenida las concentraciones basales o inducidas por estrés de prolactina plasmática en el varón; de modo paradójico, la Nx estimula la descarga de prolactina en la mujer. Asimismo concluyen también que los antagonistas de los opioides aumentan las concentraciones plasmáticas de cortisol y catecolaminas que en condiciones normales acompañan al estrés o al ejercicio.

Efectos de los opiáceos sobre el aparato cardiovascular.

Los efectos cardiovasculares aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina (Lowestein *et al.*, 1969; Rosow *et al.*, 1990). Causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. La

estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. Sin embargo, en asociación con otros depresores cardiovasculares, pueden acentuar la bradicardia y causar hipotensión. La morfina a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ / IV durante 5 a 10 min no suele provocar cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino con o sin cardiopatías. En la valvulopatía aórtica el volumen sistólico y el gasto cardíaco pueden aumentar por reducción de las resistencias vasculares sistémicas. Por otra parte, en cardiópatas aumentan las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, esta liberación es posterior a la histamina pero sigue una curva paralela (Villarejo *et al.*, 2001).

El fentanilo reduce las concentraciones de catecolaminas plasmáticas, pero este efecto es dosis dependiente; a dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ las eleva y a dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ las disminuye (De lange *et al.*, 1983). La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no está contrarrestada por liberación de catecolaminas o por un anticolinérgico como la atropina o por la administración de pancuronio (Villarejo *et al.*, 2001).

Los pacientes dependientes de un tono simpático elevado o de la administración exógena de catecolaminas para mantener la función cardiovascular están más predispuestos a sufrir hipotensión tras la administración de opioides. La morfina y algunos opioides producen descarga de histamina, que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H1, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. La morfina enmascara también la vasoconstricción refleja causada por el incremento de la PaCO₂ (Villarejo *et al.*, 2001).

Los analgésicos opioides potentes como fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo deben emplearse con precaución en los pacientes que tienen una disminución del volumen sanguíneo, puesto que estos agentes tienden a agravar el choque hipovolémico. Todos los analgésicos opioides agonistas que interactúan con el receptor "*mu*' producen una disminución de la frecuencia cardíaca, esta disminución es dependiente de la velocidad de administración más que dependiente de dosis, y no siempre es atenuada por la atropina y el glicopirrolato (Villarejo *et al.*, 2001).

Acciones sobre la ventilación.

Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico (Reisine y Pasternak, 2003; Villarejo, 1998). La depresión respiratoria es notable incluso con dosis demasiado pequeñas para trastornar el conocimiento, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. Así por ejemplo, la morfina a dosis terapéutica en el ser humano deprime todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar), y puede producir también respiración irregular y periódica (Villarejo *et al.*, 2001).

El mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO₂. Los analgésicos opioides deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica (Villarejo *et al.*, 2001).

Todos los opioides que estimulan los receptores "*mu*' y "*delta*' producen depresión respiratoria dosis - dependiente, por acción directa sobre el tallo cerebral (centro respiratorio). Producen un aumento de la presión arterial y alveolar del CO₂. Disminuyen la respuesta a la hipoventilación y a la hipoxia. Asimismo disminuyen la respuesta del tallo cerebral al CO₂ (Heel *et al.*, 1984), por lo que hay una disminución de las pendientes de la curva de respuesta al CO₂ y de la presión de oclusión produciéndose un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta de la ventilación minuto al aumento de la presión arterial de CO₂ (Becker *et al.*, 1976; Moldenhauer *et al.*, 1985). Reducen el estímulo respiratorio hipóxico. Eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. No afectan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Disminuyen el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y a aumento de las resistencias de las vías aéreas. Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuyen el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan la resistencia de las vías aéreas (Villarejo *et al.*, 2001).

Sistema nervioso central.

En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ésta se produce sin que se pierda el conocimiento (Villarejo, 1998; Reisine y Pasternak, 2003;). En ausencia de hipoventilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas delta. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares (Villarejo *et al.*, 2001).

Analgesia producida por opioides tipo morfina.

El alivio del dolor por los analgésicos opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de la sensibilidad (tacto, temperatura, etc.) (Reisine y Pasternak, 2003). Aunque a menudo persiste algún dolor, los pacientes informan sentirse más cómodos (Junien y Wettstein, 1992; Stein, 1993). Toda descripción clara, de la acción analgésica de los opioides debe incluir ciertas distinciones entre el "dolor como sensación específica", que se conduce por estructuras neurofisiológicas definidas, y el "dolor como sufrimiento", (sensación original, más las reacciones evocadas por esa sensación) (Heyman *et al.*, 1988). Se acepta, en general, que todos los tipos de experiencias dolorosas, sea que se produzcan de manera experimental o que ocurran en el terreno clínico como resultado de la patología, incluyen tanto la sensación original como la reacción a ésta. Importa también distinguir entre el dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por vías neurales intactas (dolor nociceptivo), y el que es causado por lesión de estructuras neurales, y que en general se caracteriza por su hipersensibilidad neural (dolor neuropático) (Yarsh, 1988; Pick *et al.*, 1992; Rossi *et al.*, 1993). Aunque el dolor nociceptivo suele responder bien a los analgésicos opioides, el dolor neuropático reacciona mal a estos agentes y requiere dosis más elevadas (Villarejo *et al.*, 2001).

Fenómenos neuroexcitatorios.

Los analgésicos opioides pueden originar fenómenos neuroexcitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad y actividad tónico-clónica de una o

varias extremidades pero sólo en dosis elevadas. Al parecer estos fenómenos estarían producidos por cambios en la concentración de catecolaminas en las vías dopaminérgicas (Pfeiffer *et al.*, 1986; Gafield *et al.*, 1987). Contraen el iris y actúan sobre la inhibición cortical del núcleo de EDDINGER-WESTPHAL lo que produce contracción pupilar. Las dosis terapéuticas de la mayoría de los analgésicos opioides agonistas y en la intoxicación por sobredosis es patognomónica la presencia de pupilas puntiformes (punta de alfiler) (Villarejo *et al.*, 2001).

Termorregulación.

Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco (Colasanti, 1990; Villarejo, 1998; Reisine y Pasternak, 2003). Sin embargo, una dosificación crónicamente alta puede incrementar la temperatura corporal. Así por ejemplo, la meperidina a dosis de 25 – 50 mg/70/kg/IV, es capaz de disminuir los temblores en el 70 – 80 % de los pacientes en el post – operatorio. La meperidina resulta ser el fármaco más eficaz para el control de los temblores (shivering) en anestesia (Edwards *et al.*, 1982).

Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares.

Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior (Villarejo, 1998; Reisine y Pasternak, 2003). Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mesentérico y las terminaciones colinérgicas). Asimismo disminuyen la percepción de los estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal (Villarejo *et al.*, 2001).

La morfina produce una acción antidiurética por liberación de ADH. Los agonistas κ producen diuresis de agua libre porque inhiben la secreción de ADH. Aumentan la presión del esfínter de ODDI (coledocoduodenal) de manera dosis – dependiente por mecanismos opioides, con excepción de la meperidina que tiene un efecto dual no mediado por receptores (Radnay *et al.*, 1980).

Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas – antagonistas aumentan la incidencia de náuseas y vómitos ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares, estos efectos son más intensos en el paciente ambulatorio. Esta acción se controla con antieméticos (tipo metoclopramida, ondansetron o dosis bajas de droperidol), también aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo del vaciado gástrico (Kromer, 1988).

No hay evidencias directas de que los opioides produzcan alteración de la función hepática, pero la morfina produce síntomas de cólico biliar con cambios en la presión del esfínter. Al respecto, ocasionalmente, en pacientes despiertos el distrés epigástrico asociado con el cólico biliar puede parecer como un angina pectoris, el diagnóstico se hará dando naloxona, si desaparece el cuadro es un problema biliar, si aumenta será angina (Villarejo *et al.*, 2001).

Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular.

En dosis clínicas no afectan para nada la musculatura pero a altas dosis el fentanil por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo con dosis de 80 – 200 µg/kg, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio y lo mismo podría ocurrir para el sufentanil (De castro, 1970; Reisine y Pasternak, 2003). El mecanismo por el que se produce rigidez no está totalmente clarificado y se han invocado determinadas teorías. Lo que si se ha reportado es una glotis rígida cerrada y una obstrucción de las vías aéreas supraglóticas. La rigidez torácica (tórax leñoso), que se observa en los humanos tras la administración rápida o en dosis elevadas de potentes agonistas de opioides (como la familia de los fentanilos), puede ser mediada por el mismo mecanismo que en las ratas y otras especies animales desencadena un estado catatónico (Villarejo, 1998; Reisine y Pasternak, 2003;).

Efectos sobre la piel.

Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos (Villarejo, 1998; Reisine y Pasternak, 2003;). A menudo se enrojece la piel de cara, cuello y parte alta del tórax. Estos cambios pueden deberse en parte a la descarga de histamina, y quizá sean la causa de

la sudoración y de parte del prurito que ocurre en ocasiones después de la administración de morfina por vía general (Rosow *et al.*, 1990). Es probable que la descarga de histamina explique la urticaria que suele observarse en el sitio de inyección; este fenómeno no es mediado por los receptores de opioides, ni bloqueado por la naloxona. Se observa con morfina y meperidina, pero no con oximorfona, metadona, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo (Flacke *et al.*, 1987). El prurito, particularmente a nivel nasal, que se observa principalmente con el fentanilo, puede deberse en parte a efectos de los opioides en el SNC, puesto que lo provocan los opioides que no descargan histamina y se antagoniza rápidamente con dosis pequeñas de naloxona (Villarejo *et al.*, 2001).

A continuación, se presenta la clasificación general de los fármacos opiáceos.

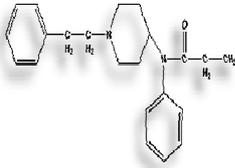
Los analgésicos opioides se clasifican de la siguiente forma:

- Agonistas puros: se les nombra así porque ejercen un efecto estimulante sobre los receptores ya citados, principalmente el receptor μ . Entre los fármacos que poseen esta acción se encuentran la morfina, oximorfona, meperidina, metomidato, fentanilo, alfentanilo, remifentanilo y sufentanilo.
- Agonistas parciales: son aquellos opiáceos que estimulan principalmente al receptor κ , pero a su vez evitan que lleguen los agonistas puros al receptor μ . Los fármacos que tienen esta actividad son el butorfanol, nalorfina, buprenorfina y nalbufina.
- Antagonistas puros: son los fármacos derivados del opio que antagonizan a todos los receptores opioides. En este grupo se hace mención de la naloxona (Nx) y la naltrexona.

En lo que respecta a los fármacos opiáceos de uso común en medicina veterinaria, a continuación se hace la descripción farmacológica de los principales analgésicos opioides utilizados en las especies domésticas, no obstante sólo se hará mención del fentanilo, butorfanol, buprenorfina y naloxona. No obstante, del resto de analgésicos opioides sólo se harán comentarios generales.

FENTANIL

1. Nombre genérico: Fentanilo, citrato de fentanil.



2. Origen y Química: es un opioide sintético agonista μ primordialmente, relacionado con las fenilpiperidinas, con el nombre químico de N - fenil - N - [1-(2-fenil) - 4 - piperidinil] - propanoamida; N - (1-fenil-4piperidil) - propionanilida.

3. Acción Farmacológica: analgésico narcótico, de 75 a 125 veces más actividad que la morfina. Entre sus acciones se describe que se utiliza conjuntamente con tranquilizantes para producir estados de neuroleptoanalgesia (NLA).

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta rápidamente vía IV o IM, aunque también se puede administrar por parches transdérmicos que liberan el fármaco paulatinamente a diferentes velocidades (25 μg / h) proporcionando concentraciones plasmáticas sostenidas de citrato de fentanilo durante un período de hasta 5 días en los gatos. Este opioide también se puede administrar por vía epidural, donde las reacciones adversas como la disminución de la respiración son mínimas. En este sentido. *Distribución.*- tiene elevada unión a proteínas plasmáticas, su distribución es amplia y rápida, por lo cual se redistribuye por los tejidos produciendo una duración más corta en su acción. *Biotransformación.*- se metaboliza por desalquilación, hidroxilación e hidrólisis amida, lo que permite que se obtengan metabolitos inactivos. La duración de su efecto es de 40 - 60 minutos en promedio. *Excreción.*- se elimina por bilis y orina.

5. Farmacodinamia: es un potente agonista opioide μ , es decir actúa de forma selectiva, para producir analgesia.

6. Posología: en el perro se dosifica de 0.02 - 0.04 mg / Kg, esta dosis es como analgésico - preanestésico y se administra por las vías IM, IV y/o SC. En los Gatos, se prescribe la misma dosis, pero se ha observado en esta especie una mayor excitación, por lo que se recomienda usarlo conjuntamente con un tranquilizante para prevenir dicho estado. Se emplea en especial durante la cirugía en dosis de 1 - 4 μg / Kg según sea necesaria para potenciar el efecto del anestésico. En la circunstancia de que se decida prescribir la forma farmacéutica de parches, este liberará de 2 - 4 μg / h, aunque también existen presentaciones disponibles de 25, 50, 75 y 100 μg / h. Otra opción que se

sugiere es por infusión continua donde la dosis es de 2-5 mcg/kg por minuto. Dosis para la vía epidural es de 1 mcg/kg en perros y gatos, tendrá una duración de 6 h.

7. Usos terapéuticos: analgésico (NLA), alivio del dolor agudo, premedicación, dolor postoperatorio, cirugía menor, problemas ortopédicos y en las manipulaciones dentales.

8. Reacciones adversas: en gatos produce excitación, fasciculación, aumento del tono muscular, arritmias ventriculares, miosis, euforia, náuseas, urticaria, mareo, rara vez depresión respiratoria, vómito y defecación durante la inducción; así también algunos pacientes han presentado dificultad visual, rigidez muscular torácica cuando se administra por vía IV, apnea, laringoespasmos, hipotensión, espasmos del esfínter de Oddi, vagotomía, espasmos del tracto biliar, estreñimiento, retraso del vaciado gástrico. Puede producir adicción si se administra repetidamente, con síndrome de supresión (abstinencia) y algunos efectos sistémicos.

9. Contraindicaciones: no usar en pacientes con intolerancia conocida a este fármaco, así como en pacientes con asma bronquial o aquellos que padezcan traumas craneoencefálicos y tumores cerebrales, que aumenten la presión intracerebral. También esta contraindicado en cesáreas, ya que se deprime a los fetos, así mismo pacientes con arritmias cardíacas y epilepsia, también deben considerarse como una contraindicación.

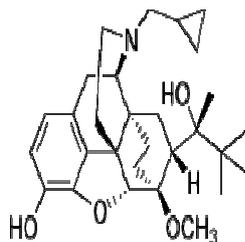
10. Interacciones: generalmente se usa con droperidol en una proporción de 50: 1 para NLA. Junto con bloqueadores β (propranolol, atenolol, nadolol) es mortal. Su reacción de antagonismo es con la naloxona ya que esta última actúa de forma competitiva por sus receptores para revertir los efectos colaterales o en su caso por sobredosificación. Potencialización: No administrar junto con inhibidores de la MAO. Aumenta la depresión del SNC y/o respiratoria con antihistamínicos, fenotiacínicos, relajantes musculares, agonistas α adrenérgicos, benzodiacepinas, butirofenonas, anticonvulsivos y anestésicos barbitúricos, disociativos, propofol, propanidido e hidrato de cloral, por lo que se concluye que los efectos adversos del fentanilo tienden a ser más pronunciados cuando se combina con otros depresores centrales. Ante esto y de forma particular los agonistas $\alpha 2$ incrementan el grado de bradicardia.

11. Forma farmacéutica: Durogesic ®, Fentanest ® (Sumano *et al.*, 2000; Laredo y Cantalapiedra, 2001; Nolan, 2002; Fuentes, 2002; Hellebrekers, 2002; Hernández, 2002; Reisine y Pasternak, 2003;

Ruiz y Hernández, 2003; Nicholson y Christie, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

BUPRENORFINA

1. Nombre genérico: Buprenorfina.



2. Origen y Química: analgésico opioide semisintético altamente lipófilo, derivado de la tabaína.

3. Acción farmacológica: agonista parcial selectivo para los receptores opioides μ , κ y σ .

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar por vía sublingual, PO, IV, IM, SC y epidural; tiene una absorción rápida tras la aplicación. *Distribución.*- pasa a torrente sanguíneo alcanzando sus máximas concentraciones los 5 minutos, mientras que las más altas concentraciones plasmáticas se detectan a las dos horas, cuando es administrada por PO y sublingual. Cerca del 96% del fármaco circulante se encuentra fijo a proteínas. La asociación de este fármaco con su receptor es tardada, lo que se ve reflejado en la lentitud del comienzo de la acción de este, que va de 45 – 60 minutos. *Biotransformación.*- se metaboliza por conjugación en hígado y presenta un ciclo enterohepático. *Excreción.*- se elimina en orina donde se detectan metabolitos tanto *N*-desalquilados como conjugados, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en las heces.

5. Farmacodinamia: está asociado a su actividad narcótica y su afinidad a los receptores opioides μ , κ y σ , en el SNC.

6. Posología: se presenta en los siguientes cuadros.

Cuadro 17. Dosificación y duración de la analgesia de la Buprenorfina en el perro y el gato.

Vía de administración	Dosis (mg/Kg)		Duración de la analgesia (horas)
	Perro	Gato	
IV	0.005 - 0.02	0.005 - 0.01	3 - 4
IM O SC	0.005 - 0.02	0.005 - 0.01	4 - 12
Epidural	0.005 - 0.02	0.005 - 0.01	12 - 18

(Miranda, 2007)

Cuadro 18. Dosificación de Buprenorfina en otras especies.

Especie	Dosis
Equinos	4 - 6 mcg/kg
Hurones	0.01 - 0.05 mg/kg
Conejos	0.02 - 0.05 mg/kg
Ratas	0.01 - 0.05 mg/kg
Ratones y cobayos	0.05 - 0.1 mg/kg

(Plumb, 2006)

7. Usos terapéuticos: proporciona analgesia adecuada después de algún traumatismo o cirugía de tejidos blandos, pero ésta es insuficiente para traumatismos o cirugías de tejidos óseos moderados a mayores. Se utiliza en combinación con tranquilizantes como la acepromacina o propionilpromacina (fenotiacínicos) en mezclas de neuroleptoanalgesia.

8. Reacciones adversas: somnolencia, mareos, depresión respiratoria, hipotensión, diarrea, urticaria, convulsiones, apnea, temblores.

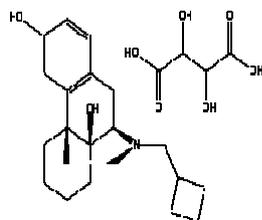
9. Contraindicaciones: no se deben utilizar en pacientes con depresión respiratoria, se recomienda reducir la dosis a la mitad en pacientes con asma, enfermedad obstructiva pulmonar o hipoxia. En pacientes con traumatismos craneales, debido a que aumenta la presión intracraneana a consecuencia de la depresión respiratoria. En animales con hipotensión y arritmias. No se debe de administrar en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

10. Interacciones: la buprenorfina administrada junto con otros depresores centrales produce mayor sedación y bradicardia. En los pacientes anestesiados con halotano o isoflurano se provocan reducciones significativas en la tensión arterial y frecuencia cardiaca.

11. Forma farmacéutica: Brospina ®, Temgesic ®, Transtec ®, Buprenex ® (Meyers *et al.*, 1982; Nolan, 2002; Branson y Marjorie, 2003; Enríquez, 2003; Reisine y Pasternak, 2003; Nicholson y Christie, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

BUTORFANOL

1. Nombre genérico: Tartrato de Butorfanol



2. Origen y química: miembro de la serie del fenantreno. Es una sustancia cristalina soluble en soluciones acuosas e insolubles en alcohol.

3. Acción farmacológica: analgésico (agonista – antagonista) opioide de acción rápida, antitusivo y antiemético.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- cuando se administra por vía PO, IM o IV se absorbe por completo, puede tener absorción parcial en mucosa nasal y pulmones. *Distribución.*- fácilmente en el organismo y cruza la barrera placentaria, alcanzando concentraciones altas en hígado, riñones e intestino. Las concentraciones en pulmones, bazo, corazón y tejido adiposo son iguales a las medidas en plasma. Tiene unión a proteínas plasmáticas en un 80%. *Biotransformación.*- es en el hígado, principalmente por hidroxilación pero puede utilizar otras vías como la conjugación y tiene una vida media de tres a cuatro h. La analgesia se establece en 10 minutos tras la aplicación IM y 20 minutos cuando se administra SC. Su efecto máximo se da en 30 – 60 minutos. Los metabolitos del Butorfanol no tienen actividad analgésica. *Excreción.*- se elimina aproximadamente el 90% por vía renal y entre el 7 y 10% por heces. Puede excretarse también por secreción láctea.

5. Farmacodinamia: narcótico de actividad central a nivel de sistema límbico, con acción agonista y antagonista que se une a los receptores opiodes (mu y kappa). Posee actividad narcótica antagonista 30 veces superior a la pentazocina y 20 veces más analgésica; 40 veces más potente que la meperidina. La actividad antitusígena es de 15 a 20 veces más efectiva que la de la codeína y la del dextrometorfano.

6. Posología: perros 0.12-0.55mg/kg PO, IM cada 6-12 h como antitusivo; 0.2 mg/kg IV o 0.4 mg/kg IM, IV o SC como preanestésico. Como analgésico 0.4 mg/Kg cada 2 a 4 h IM, IV o SC. En el caso de los gatos 0.4 - 0.8 mg/kg IM a efecto 3-6 aplicaciones combinando con otros fármacos como la Acepromacina, Ketamina o Xilacina. En el cuadro 19 se presenta un cuadro de dosificación en las distintas especies domésticas y no convencionales.

Cuadro 19. Dosificación del tartrato de butorfanol en medicina veterinaria

Especie	Dosis
Hurones	0.05 – 1 mg/kg
Conejos	0.1 – 0.5 mg/kg
Roedores	0.2 – 0.4 mg/kg
Bovinos	20 – 30 mg en dosis total
Equinos	0.01 – 0.1 mg/kg

(Plumb, 2006)

7. Usos terapéuticos: para el manejo farmacológico del dolor en cirugías, heridas, cólicos, aunque también se puede utilizar como antitusivo y antiemético.

8. Reacciones adversas: en tratamientos con dosis altas hay excitación del SNC y ataxia, aumento en primera instancia de la frecuencia cardíaca y presión arterial, posteriormente se observa sedación, anorexia, diarrea y depresión cardiorrespiratoria, ésta última se presenta cuando se combina con los agonistas alfa adrenérgicos.

9. Contraindicaciones: no se recomienda en traumatismos cráneo-encefálicos, en pacientes con falla hepática, hipotiroidismo, falla renal severa e insuficiencia adrenocortical y en casos de tos productiva. Su uso en gatos es con precaución, ya que esta especie es más sensible a presentar sedación porque carece de la enzima glucoronil-transferasa en el hígado.

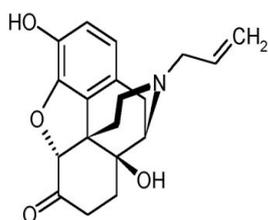
10. Interacciones: la naloxona antagoniza su efecto analgésico. Se observa sedación marcada si se utiliza junto con acepromacina sobre todo en perros de raza grande o molosos. Junto con otros depresores del SNC como los barbitúricos, alcohol, antihistamínicos y fenotiazinas puede aumentar la depresión respiratoria. Los efectos depresores en el sistema cardiovascular se potencializan cuando se

administran conjuntamente con cualquier anestésico fijo, inhalado, miorrelajante y tranquilizantes como la xilazina.

11. Forma farmacéutica: Torbugesic ®, Stadol ® (Meyers *et al.*, 1982; Sumano *et al.*, 2000; Plumb, 2002; Nicholson y Christie, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Way *et al.*, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

NALOXONA

1. Nombre Genérico: Clorhidrato de Naloxona



2. Origen y Química: es un derivado de la tabaína (alcaloide de la morfina), cuya fórmula química es 17 - alin - 4,5 / alfa epoxi - 3,4 - dihidromorfina - beta - ona. Es un compuesto cuaternario de peso molecular 327.37 que se constituye de varios núcleos aromáticos y en la práctica se presenta disponible bajo la forma de clorhidrato de naloxona ($C_{19}H_{22}ClNO_4$). Entre otras características que posee, se describe como una molécula soluble en agua y alcohol, además de ser insoluble en éter. Es un polvo blanquecino con un pK de 7.94 que debe mantenerse entre 15 y 30 °C, así como protegerse de la luz. Su punto de ebullición es de 179 a 180 °C y su pH es de 3 a 4 (Fuentes, 2002; Plumb, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006).

3. Acción Farmacológica: se le identifica como un antagonista puro de los derivados del opio y a dosis bajas tiene una alta afinidad por los receptores opioides μ_1 y μ_2 , en comparación con el receptor opioide δ , en el que se requieren altas dosis de Nx para ejercer el bloqueo de dicho receptor. Por otra parte, la Nx tiene muy baja afinidad hacia los receptores κ , ya que se requieren de 20 - 30 veces más dosis de la que se requiere para bloquear a los receptores μ y en el caso del receptor opioide σ , este al parecer es insensible a la acción de la Nx (Branson y Marjorie, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

Este fármaco se ha utilizado en trabajos experimentales, donde se ha postulado que en diferentes especies domésticas ejerce un bloqueo de los POE, provocando la liberación de GnRH en forma pulsátil, la cual ocasiona la liberación de LH y Testosterona en machos (Branson y Marjorie, 2003; Ruiz *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005), ACTH y Prolactina en hembras (Gutstein y Akil, 2003), siendo la FSH la única hormona que no se altera en sus niveles plasmáticos a corto plazo (Singh *et al.*, 2000; Kumru *et al.*, 2001).

Sin embargo, este opioide puede ejercer otras acciones farmacológicas como las siguientes:

- Disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y péptidos depresores del miocardio.
- En combinación con el dimetil sulfóxido disminuye las lesiones provocadas por los radicales libres.
- Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte del oxígeno, incrementando la sensibilidad de los barorreceptores.
- Incrementa los niveles de cortisol y catecolaminas en el plasma.
- Se une a los receptores μ , impidiendo la acción de los POE en los procesos de secreción de los factores de liberación de gonadotropinas y las gonadotropinas mismas.
- Se une a los receptores β endofinéricos impidiendo la acción de la morfina y la mayoría de sus derivados.
- Posee acción antagónica de los efectos hipnóticos y depresores del sistema cardiovascular producidas por Halotano, debido al bloqueo de sustancias endógenas de tipo beta – endorfinas o encefalinas, las cuales son liberadas en respuesta a la acción del anestésico inhalado.
- Compite con receptores μ que se consideran mediadores de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y dependencia física, así como de la neurosecreción de endorfinas.
- Compite con los receptores κ , que se consideran mediadores de la analgesia espinal, depresión respiratoria y sedación.
- Compite con los receptores δ , que controlan la estimulación respiratoria y vasomotora.
- Este fármaco es más efectivo como antagonista de los efectos agonistas μ que de los κ , δ y σ (Lorenzana *et al.*, 1998; Ruiz y Hernández, 2003; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006a; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Miranda, 2007).

4. Farmacocinética: no ejerce efecto por vía oral, ya que por ser una molécula hidrosoluble esta se destruye en el pH estomacal, sin embargo, en neonatos y gatos se puede administrar por vía sublingual, de este modo se absorbe por sangre y se evita el paso por las enzimas del estómago. Por otro lado, cuando se administra por vía intramuscular (I.M) su distribución en los tejidos es 6 a 7 veces mayor que en el plasma, además de que puede llegar al SNC donde se le ha localizado en gran cantidad en receptores microendofinéricos o receptores μ , aunque también se ha sugerido que puede ser captada por receptores κ y σ . Su efecto dura aproximadamente 4 h y se metaboliza en el hígado

conjugándose con el ácido glucorónico. Se excreta por orina en aproximadamente 24 h (Lorenzana, 1998; Ruiz *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006a; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

5. Farmacodinamia: su mecanismo de acción es uno de los ejemplos más notables del antagonismo en la medicina, de hecho cuando se administra en ausencia de un agonista, se le considera inerte en relación al bloqueo de los fármacos derivados de la morfina. Por el contrario, cuando se administra a un sujeto tratado con morfina o muchos de sus derivados, su efecto es de un antagonista puro. En este sentido, se puede describir que este fármaco anula los efectos de los agonistas opioides casi por completo en 1 a 2 minutos (Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2002).

6. Posología: en la clínica humana para realizar un efecto antagonista de los opioides, se utiliza en proporción de 0.4 - 0.8 mg en dosis total para un individuo de 70 Kg promedio. Por otra parte, en medicina veterinaria las dosis sugeridas por diversos autores para provocar liberación de gonadotropinas y antagonismo de efectos por sobredosis de opioides, se presentan en el cuadro 20.

Cuadro 20. Posología de la Nx en Medicina Veterinaria.

Especie	Dosis
Perros	0.01 - 0.04 mg/kg IV, IM o SC
Gatos	0.05 - 0.1 mg/kg IV 0.2 - 0.4 mg/kg IM
Conejos	0.005 - 0.1 mg/kg SC, IV o IP
Roedores, hámster y jerbos	0.01 - 0.1 mg/kg IM o IP
Equinos	0.01 - 0.022 mg/kg
Bovinos	0.002 - 0.02 mg/kg
Ovinos y caprinos	0.4 - 0.5 mg en dosis total por animal

(Hrapkiewicz *et al.*, 1998; Plumb, 2002; Swindle *et al.*, 2002;

Ruiz, 2004; Hernández *et al.*, 2006a)

7. Usos terapéuticos:

- En pacientes con sobredosis de opiáceos (Fuentes, 1992; Nolan, 2002; Nicholson y Christie, 2004; Ruiz *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).
- Antídoto en la Neuroleptoanalgesia (NLA), por ejercer antagonismo competitivo sobre el Fentanyl, Remifentanyl, Oximorfona, Metadona y Metomidato descritos como agonistas puros derivados de la morfina (Fuentes, 1992; Nolan, 2002; Nicholson y Christie, 2004; Ruiz *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).
- Reversión de efectos anestésicos y analgésicos de la Ketamina mediado por receptores de opioides (González, 1985; Suárez, 2001; González, 2005; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández y Ruiz, 2006; Ruiz *et al.*, 2006; Ruiz *et al.*, 2007; León, 2008).
- Tratamiento de choque por hemorragias y endotoxinas (Bastida, 1985; Hernández *et al.*, 2006a).
- En trastornos cerebro vasculares como embolia, al parecer disminuye los efectos isquémicos regionales (Ojeda, 2002; Hernández *et al.*, 2006a).
- Reversión de bloqueos atrio – ventriculares de primer y segundo grado, provocados por la administración de Xilazina (Miranda, 2007; Miranda y Hernández, 2007; Miranda *et al.*, 2007a; Miranda *et al.*, 2007b).
- En el coma no traumático y en la aerofagia del equino (Enríquez, 2003; Ruiz y Hernández, 2003; Hernández *et al.*, 2006a).
- Coadyuvante en la terapéutica del cólico en equinos, conjuntamente con calcio (Caira *et al.*, 2004).
- Experimentalmente en casos de diarrea y vómito (disminuye el peristaltismo) (Enríquez, 2003; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006a).
- Se ha usado conjuntamente la Meperidina con la Nx como coadyuvante en la anestesia con Pentobarbital sódico (Karasik, 1991; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006a).
- Así también, se ha usado a la Nx conjuntamente con Nalbufina para aumentar el margen terapéutico en la anestesia con Pentobarbital sódico (Rodríguez, 1988).
- Experimentalmente en la inducción y sincronización de celos en las cabras (Fuentes y Peraza, 1988; Fuentes, 1992; Ruiz *et al.*, 1994; Ruiz, 1996; Enríquez, 2003; Fuentes *et al.*, 2003b).
- Liberador de LH en ovejas, vacas, conejas, cerdas y ratas (Kalra, 1981; Kalra y Kalra, 1984; Fuentes y Peraza, 1988; Fuentes y Ruiz, 1989; Galina *et al.*, 1991; García *et al.*, 1991; Gardy,

1991; Fuentes, 1992; Ruiz *et al.*, 1994; Sánchez *et al.*, 1995; Guajardo *et al.*, 1997; Rebollar *et al.*, 1997; Lorenzana, 1998; Fuentes *et al.*, 2001; Kumru *et al.*, 2001; Fuentes *et al.*, 2002; Fuentes *et al.*, 2003a; Fuentes *et al.*, 2003b; Fuentes *et al.*, 2004a).

- Estimulante de la receptividad sexual, fertilidad y prolificidad en conejas (Rosano, 1991; Ávila, 2005).
- Uniformador de cuerpos lúteos para la transferencia de embriones en cabras (De León *et al.*, 1992).
- Tratamiento de quistes foliculares en bovinos (Pallas, 1993; Pallas *et al.*, 1993; Fuentes y Sánchez, 2004) y en caninos (Hernández *et al.*, 2008; Hernández *et al.*, 2009).
- En trabajos realizados en machos de las especies domésticas, se ha reportado que incrementa la libido, el diámetro testicular y los niveles séricos de testosterona (Alcázar, 1991; Fuentes, 1991; Pedrón *et al.*, 1996; Fuentes y Fuentes, 1998; Fuentes *et al.*, 1998; Ruiz *et al.*, 1998b; Singh *et al.*, 2000; Fuentes *et al.*, 2003c; Ruiz, 2004; Hernández *et al.*, 2006b; Guzmán, 2008; Hernández, 2008; Pineda y Ramírez, 2008).
- Modulador de la conducta sexual en las diferentes especies domésticas (Hetta, 1977; Villagrán, 1998; Fuentes *et al.*, 2003d; Fuentes *et al.*, 2005).

8. Reacciones adversas: en humanos se reportan mareos, malestar general, cefalea, edema pulmonar y fibrilación ventricular en pacientes cardiopatas. Por otro lado, en animales produce hipertensión en pacientes con cardiopatía preexistente, que en su caso puede evolucionar hasta edema pulmonar. Su acción puede durar menos que la del narcótico que se está antagonizando, por lo que se debe vigilar al paciente para constatar que no se presente una recaída (Ruiz y Hernández, 2005; Miranda, 2007).

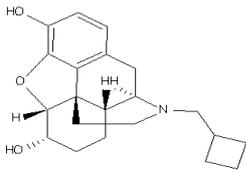
9. Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad al fármaco, con anomalías cardíacas preexistentes y animales opioide – dependientes (Plumb, 2006). No se debe utilizar tampoco en pacientes hipertensos, ya que este fármaco puede ocasionar una elevación brusca de la tensión arterial que puede conducir al paciente a una falla cardíaca y edema pulmonar (Bastida, 1985; Ojeda, 2002; Miranda, 2007; Miranda *et al.*, 2007b).

10. Interacciones: revierte los efectos de los agonistas puros como la Morfina, Fentanyl, Remifentanyl, Oximorfona, Meperidina, Metadona y Metomidato, así como de algunos agonistas parciales como la Buprenorfina, Butorfanol y Nalbufina (Fuentes, 2002; Nolan, 2002; Nicholson y Christie, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

11. Forma farmacéutica: Narcanti ® (PLM, 2007).

NALBUFINA

1. Nombre genérico: Clorhidrato de nalbufina.



2. Origen y Química: es un opioide sintético agonista κ primordialmente, derivado sintético de la morfina cuya fórmula química es 17 - (Ciclobutilmetil) - 4,5 α - epoxymorfinan - 3,6 α ,14 - triol. Es un compuesto de peso molecular 393.31 y en la práctica se presenta bajo la forma de clorhidrato de nalbufina (C₂₁H₂₇NO₄). Entre otras características que posee, se describe como una molécula soluble en agua y etanol, además de ser insoluble en éter. Es un polvo blanquecino con un pK de 8.71 que debe mantenerse entre 25 °C, así como protegerse de la luz. Su punto de ebullición es de 230 °C y su pH es de 3.5 a 4.5.

3. Acción Farmacológica: es un antagonista del receptor μ y un agonista del receptor κ . La actividad sobre los diferentes subtipos de receptores opioides se asemeja a la de la pentazocina, si bien la nalbufina es más potente como antagonista de los receptores OP3 y tiene menos efectos disfóricos que la pentazocina. Son los efectos agonistas de la nalbufina en los receptores κ - 1 y κ - 2 los que facilitan la analgesia. Se cree que los efectos sobre los receptores κ producen alteraciones en la percepción del dolor así como en la respuesta emocional al mismo, posiblemente alterando la liberación de neurotransmisores desde los nervios aferentes sensibles a los estímulos dolorosos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- Se presenta rápidamente vía IV, IM o SC. *Distribución.*- La administración IM permite concentraciones plasmáticas máximas a los 30 minutos, mientras que la administración IV produce unos efectos analgésicos mucho más rápidos (entre 2 y 3 minutos), con unos efectos máximos a los 30 minutos. Así también, la administración SC proporciona concentraciones máximas a los 15 - 30 minutos con una duración del efecto analgésico de 3 a 6 horas. *Biotransformación.*- Se metaboliza principalmente en el hígado. *Excreción.*- Se eliminan sus metabolitos en la orina, bilis y heces.

5. Farmacodinamia: es un potente agonista opioide κ , es decir actúa de forma selectiva, para producir analgesia.

6. Posología: en el perro y gato se dosifica de 0.1 - 0.4 mg / Kg por vía IM, IV y/o SC. Esta dosis se ha sugerido como analgésico - preanestésico.

7. Usos terapéuticos: analgésico narcótico usado en la mitigación y control del dolor agudo, aunque también se ha utilizado como preanestésico y tratamiento del dolor postoperatorio.

8. Reacciones adversas: causa depresión respiratoria mínima y ningún efecto cardiovascular, sin embargo produce cierto grado de sedación.

9. Contraindicaciones: no usar en pacientes con intolerancia conocida a este fármaco, así como en pacientes con asma bronquial.

10. Interacciones: la depresión del SNC puede ser aditiva si la Nalbufina se usa conjuntamente con antihistamínicos H1, sedantes, anestésicos generales, benzodiazepinas, barbitúricos, fenotiazinas, tramadol e hipnóticos. Su efecto se antagoniza con Naloxona.

11. Forma farmacéutica: Bufigen ®, Nalcryn SP ® (Lascelles, 2002; Nicholson y Christie, 2004; Ibancovich, 2005; Ibancovich, 2007; Ibancovich *et al.*, 2007; Brunton *et al.*, 2008b; Ibancovich, 2008; Jiménez y Avendaño, 2008; Nicholson *et al.*, 2008; PLM, 2007).

Ahora bien, existen otros analgésicos opiáceos que se comienzan a utilizar en el ámbito de la clínica de pequeñas especies, por lo que se describen a continuación en términos generales.

Oximorfona.

Es un agonista μ con potencia alrededor de 10 veces superior a la morfina, parece ser el opioide más utilizado en Norteamérica. La Oximorfona es de utilidad en todos los estadios perioperatorios, así como en pacientes traumatizados. Es mucho más eficaz como premedicación cuando se combina con acepromacina o algún agonista alfa 2 adrenérgico, como la xilacina o romifidina (Nicholson y Christie, 2004).

La dosis sugerida en perros es de 0.02 - 0.2 mg/kg IM, SC, IV o epidural. Por otro lado, en gatos se dosifica a razón de 0.02 - 0.1 mg/kg IM, SC o IV. Con estas dosis, la duración del efecto

analgésico es de 2 - 6 horas (Nicholson y Christie, 2004).

Tiende a producir los mismos efectos adversos que la morfina, aunque causa menor depresión respiratoria, náusea y vómito. También se ha documentado que llega a producir hipersensibilidad auditiva pronunciada y jadeo, esto último debido a la reducción del punto de equilibrio térmico en el centro termorregulador hipotalámico (Nicholson y Christie, 2004).

Alfentanilo, Sufentanilo, Remifentanilo.

Si bien, no se utilizan de forma rutinaria en medicina veterinaria, éstos nuevos agentes de acción breve tienen algunas ventajas con respecto al Fentanilo. La principal es la duración más corta de su acción, en especial luego de una infusión continua prolongada. Esta diferencia es más marcada con el Remifentanilo, que se metaboliza mediante esterasas plasmáticas e inespecíficas, por lo cual exhiben neutralización similar tanto cuando se administra en bolo único como en infusión prolongada. En un pequeño número de estudios clínicos y experimentales realizados en perros y en gatos, el Alfentanilo produjo acciones y efectos adversos muy similares a los del Fentanilo, en particular; analgesia adecuada, reducción de la CAM de los anestésicos inhalantes, bradicardia y depresión respiratoria. El Alfentanilo es menos potente que el Fentanilo, mientras que el Sufentanilo es de 5 a 10 veces más potente, no obstante ambos son agonistas μ completos y más liposolubles que el Fentanil (Nicholson y Christie, 2004).

6.19 Anestésicos Inhalados.

En la práctica de la medicina veterinaria por razones económicas se usan más los anestésicos fijos a diferencia de la medicina humana, en la que predominantemente se utiliza el método de anestesia inhalada, sin embargo, ésta empieza a tomar auge en la rama de la anestesiología veterinaria. Al respecto, cabe mencionar que la anestesia inhalada es fruto de la experimentación en perros, siendo M. R. Waters y sus colaboradores quienes demostraron la eficacia de este método. En este sentido, en México el primer aparato de anestesia inhalada en veterinaria fue usado en 1966 en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), siendo un aparato de Jennings y Fisher, que fue usado inicialmente en equinos, bovinos, caprinos y porcinos (Ruiz y Hernández, 2005).

Una de las diferencias obvias entre el uso de fármacos con mecanismo de acción específicos (que actúan vía receptores) y los anestésicos que ejercen una acción no mediada por receptores es el concepto de dosificación. De esta forma, resulta más sencillo determinar la dosis de un medicamento con un mecanismo de acción específico como lo es la Penicilina, en tanto no es tan sencillo entender el concepto de dosis de un anestésico inhalado, que constituye un proceso dinámico de inhalación y expulsión de gases (Sumano y Ocampo, 2006).

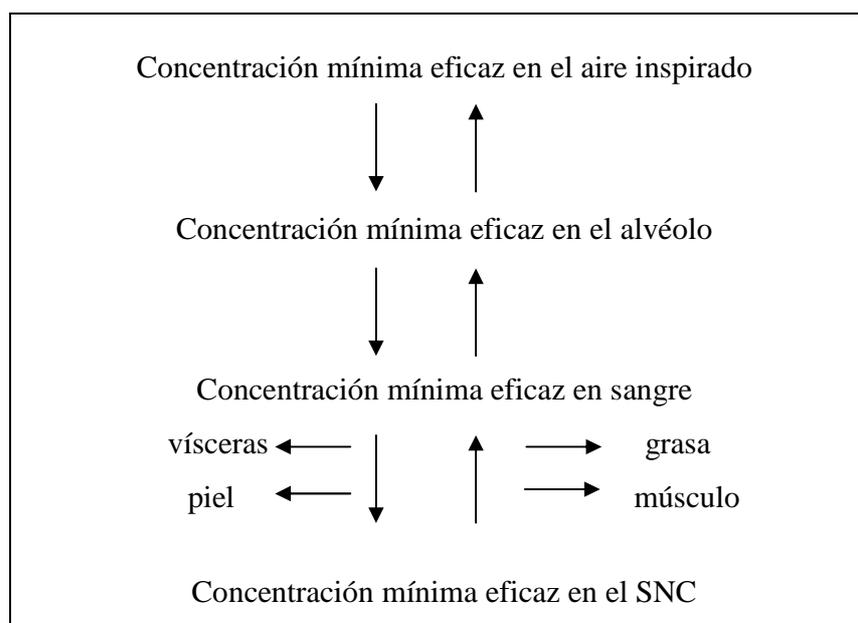
Por otra parte, los anestésicos inhalados no son analgésicos muy eficaces y tienen una capacidad variable para producir relajación muscular; por lo tanto cuando se emplean solos se deben de administrar en concentraciones elevadas para producir anestesia general. De esta manera, si los anestésicos inhalados se combinan con analgésicos y/o relajantes musculares específicos es posible reducir la concentración inspirada del anestésico inhalado, lo cual también disminuirá los efectos adversos. La utilización de estas combinaciones farmacológicas se denomina anestesia equilibrada (Pawson y Forsyth, 2008).

De hecho, cualquier tipo de anestesia se indica con el fin de poder realizar procedimientos quirúrgicos o diagnósticos dolorosos, reducir el sufrimiento del paciente, así como disminuir el riesgo del operador. En referencia a esto, los anestésicos inhalados tienen la peculiaridad de ser administrados y eliminados del organismo mediante la respiración, donde la concentración del agente

inspirado se puede ajustar de un minuto a otro y en su mayor parte, esto se traduce en cambios rápidos y predecibles de la profundidad anestésica, a diferencia de lo que ocurre con los anestésicos fijos (Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005).

En definición, este tipo de anestésicos son gases o líquidos que se evaporan fácilmente y que son suministrados a través del aparato respiratorio. Por ello, para que un anestésico volátil provoque su efecto, deberá alcanzar una concentración adecuada en el encéfalo. A esta concentración se le llama concentración cerebral efectiva (CCE) y estará influenciada por la concentración alveolar efectiva (CAE), que a su vez lo está por la concentración de anestésico inhalado (CAI) (Sumano y Ocampo, 2006), como se muestra en el cuadro 21.

Cuadro 21. Dinámica de las concentraciones de anestésico inhalado en el organismo



(Ruiz y Hernández, 2005)

A partir del cuadro anterior se puede explicar que cuando la concentración de anestésico alcanza un estado de equilibrio, las presiones parciales existentes en cada compartimento orgánico será igual, sólo que dependerá de la solubilidad del anestésico, sin embargo cabe aclarar que en condiciones normales las membranas alveolares y capilares no representan un obstáculo para la difusión de un gas o líquido anestésico, ya que dicha difusión es pasiva. Por lo que, la potencia de un anestésico volátil es proporcional a la solubilidad de los anestésicos en los lípidos y dado que muchos

anestésicos poseen alta solubilidad en este tipo de tejido, éste se comportará en un momento dado en un reservorio que liberará el anestésico después de haberlo atrapado (Hernández, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Así, en función de la potencia se ha establecido para la comparación el término concentración alveolar mínima (CAM) que se refiere al porcentaje más bajo capaz de inducir anestesia, independientemente del tiempo para lograrla (Sumano y Ocampo, 2006). Dichos valores se presentan en el cuadro 22.

Cuadro 22. CAM de los diversos anestésicos inhalados utilizados en la práctica veterinaria

Especie	Metoxifluorano	Halotano	Isoflurano	Enflurano	Sevofluorano	Desflurano	Óxido Nítrico
Gato	0.23	1.1	1.6	2.3	2.58	9.79	255
Perro	0.25	0.9	1.3	2.2	2.3	7.2	222
Caballo	0.28	0.9	1.3	2.1	2.3	--	200
Cerdo	--	1	1.6	--	2.3	10	195
Vaca	--	0.76	1.14	--	--	--	223
Oveja	0.26	0.97	1.58	--	--	--	--
Conejo	--	0.8	2.05	2.86	3.7	8.9	--
Hombre	0.16	0.7	1.15	1.68	2.05	6	104

-- No disponible

(González y Pereira, 2002)

Del cuadro anterior, se puede concluir que en la actualidad se tiende a efectuar una anestesia superficial con concentraciones del anestésico inhalado que fluctúan entre 0.8 - 1 - 2 CAM. De esta manera, la potencia anestésica es inversamente proporcional a la CAM, por lo que hay que tener en cuenta que esta concentración va a depender de las condiciones de presión ambiental y que la CAM representa la concentración alveolar mínima, no la inspiratoria ni la espiratoria (González y Pereira, 2002).

La mayor parte de los anestésicos inhalados de uso frecuente son sustancias halogenadas, hidrocarburos o éteres (cuadro 23), donde en términos generales la halogenación incrementa la potencia anestésica y mejora la estabilidad (Pawson y Forsyth, 2008).

Cuadro 23. Clasificación de los anestésicos inhalados

Líquidos	1. Éteres simples	
	2. Éteres fluorados	Desfluorano
	3. Éteres halogenados	Metoxifluorano Isofluorano Sevofluorano Enfluorano
	3. Hidrocarburos Halogenados	Halotano Cloroformo Cloruro de Etilo Tricloroetileno
	4. Hidrocarburos Fluorados	Fluotano
Gases	1. Inorgánicos	Oxido Nitroso
	2. Orgánicos	Ciclopropano

(Ruiz y Hernández, 2005)

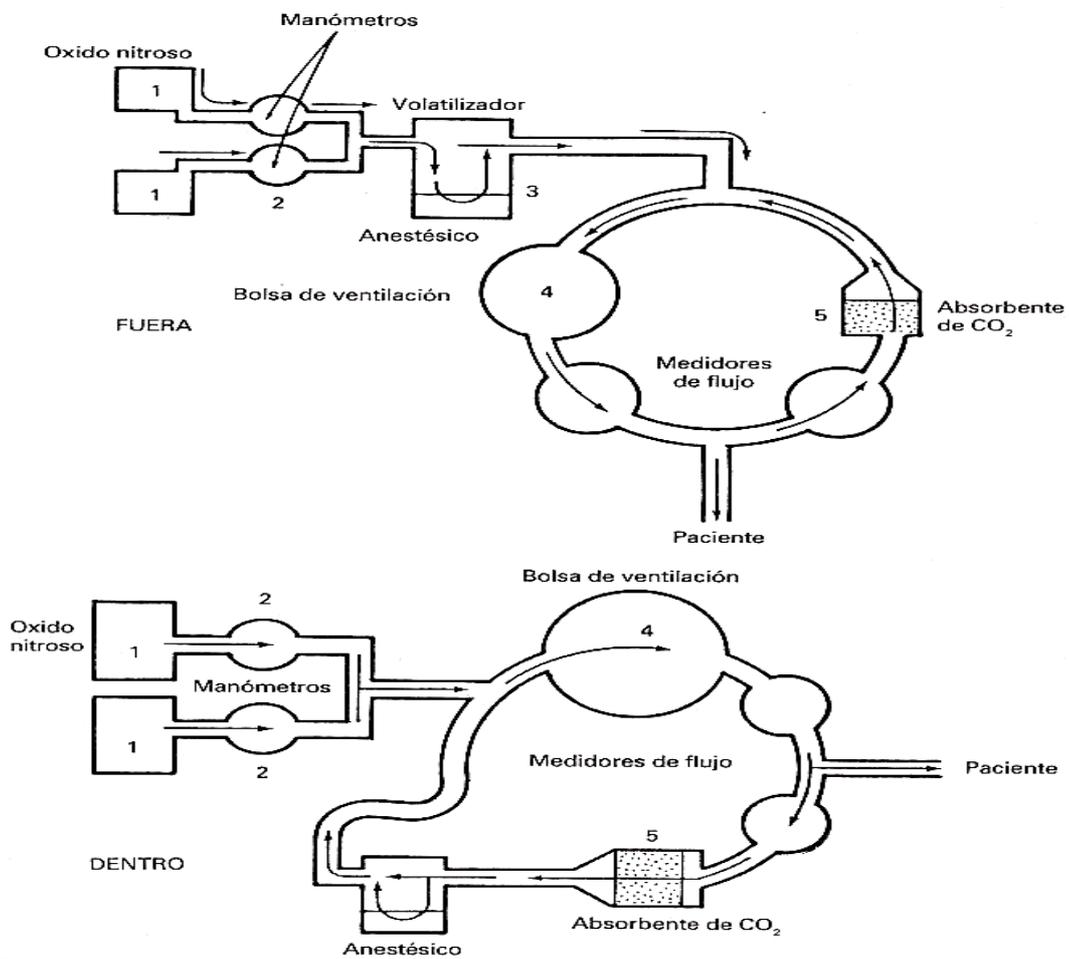
Métodos para la aplicación de anestésicos volátiles.

El método cerrado es el más usado actualmente a nivel mundial y no sólo en pequeñas especies y equinos, sino que su uso ya se está extendiendo hasta los bovinos, pequeños rumiantes y fauna silvestre. Este método consiste en un flujo de oxígeno y otro de anestesia volatilizada por medio de un vaporizador, que puede ser de superficie, de mecha, burbuja o por goteo. Este tipo de sistema tiene algunos componentes básicos que son los siguientes:

- Sistema de volatilización del anestésico o anestésicos con oxígeno. Aquí el componente más importante es el vaporizador y la entrada de oxígeno, como ya fue citado. Al respecto, el vaporizador juega un papel muy importante, ya que sin éste, no se volatilizaría el anestésico y no llegaría a las vías respiratorias. Por otra parte, es preciso señalar que el vaporizador es específico para cada anestésico inhalado.
- Flujómetro. La mayoría de los aparatos cuentan con dos dispositivos de este tipo, uno para el oxígeno y otro para el óxido nitroso (en caso de que se use) y este componente se encarga de medir la velocidad de flujo de los gases que se están administrando.

- Circuito de respiración del paciente. En este se encuentra una válvula reguladora de inspiración y espiración, no obstante también posee un canister que posee la función de ser un filtro de cal sodada para retener el CO₂ (González y Pereira, 2002; Ruiz, 2002; Ruiz y Hernández, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

Figura 37. Esquema de los sistemas de vaporización fuera y dentro del circuito de respiración del paciente.



Figuras 38 y 39. Pieza en Y del circuito circular equino. Obsérvese la conexión de la línea de muestreo de gas sobre la rama espiratoria y la colocación de la sonda de pulsioximetría sobre la lengua del paciente. Las cabezadas y otros arneos del paciente deben retirarse para evitar compresiones de los nervios durante el decúbito.



Otros métodos para emplear los anestésicos son el método abierto, semiabierto y el semicerrado, los cuales se describen a continuación:

- Método abierto: son torundas empapadas con el anestésico, que se ponen directamente en la nariz del paciente.
- Método semiabierto: son simples mascarillas ajustables o cajas donde se aplica directamente el anestésico.
- El método semicerrado: es directo ya que no regresan los gases al aparato, por lo que no se puede filtrar el CO₂ en el canister. Esto tiene sus desventajas y entre las principales están el riesgo de provocar una hipercapnea en el paciente y con ello afectar la función respiratoria y el equilibrio ácido – base del paciente (Hernández, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Figura 40. Administración de cloroformo a un paciente mediante circuito abierto



Figuras 41 y 42. Esquema de la anestesia inhalada por circuito semiabierto. Obsérvese que en el interior de la cámara se encuentra una torunda empapada con cloroformo, así en la imagen del lado izquierdo se muestra la inducción y en la del lado derecho se observa el efecto anestésico.



Ahora bien, así como fue descrito para los anestésicos fijos, en el caso de los inhalados también se pueden enlistar algunas características consideradas como propiedades del anestésico ideal, al respecto autores como Ruiz y Hernández (2005), así como Sumano y Ocampo (2006) describen las siguientes:

- **Desde el punto de vista del paciente.**

Que produzca inducción rápida.

Que sea de gran potencia, para permitir la anestesia con bajas concentraciones inspiradas.

Que no irrite las vías respiratorias.

Que no tenga olor desagradable.

Que no provoque depresión cardiorrespiratoria.

- **Desde el punto de vista del cirujano.**

Que no sea explosivo.

Que permita una relajación aceptable.

Que no aumente el sangrado capilar.

Que proporcione analgesia.

- **Desde el punto de vista del anestesista.**

Que posea un amplio margen de seguridad.

Que sea inerte, no metabolizable.

Que no produzca daño funcional u orgánico al paciente y al grupo de médicos veterinarios que participan en el acto quirúrgico.

Que permita una oxigenación adecuada, e incluso en urgencias.

Que sea insoluble o de escasa solubilidad en sangre, para poder variar rápidamente los niveles de anestesia, además de permitir recuperaciones anestésicas rápidas y controladas.

- **Desde el punto de vista del fabricante.**

Fácil de elaborar.

Fácil de purificar.

Estabilidad sin necesidad de conservadores.

Compatibilidad con los equipos de anestesia existentes.

Fácilmente vaporizado en condiciones ambientales.

No flamable.

Ser compatible con catecolaminas y otros agentes vasoactivos

De bajo costo.

Propiedades físicas generales.

Los anestésicos inhalados se clasifican en vapores o gases, no obstante es necesario aclarar estos conceptos. Por definición, un gas se encuentra en estado gaseoso a temperatura ambiente y a presión del nivel del mar, mientras que un vapor se encuentra en estado líquido en condiciones estándares similares. Los agentes inhalantes más empleados son los vapores y por lo tanto deben ser convertidos en la fase gaseosa antes de agregarlos al gas transportador, que es el oxígeno (Pawson y Forsyth, 2004).

Entre las propiedades físicas generales de los anestésicos inhalados y factores a considerar en su dosificación, Pawson y Forsyth (2004) describen que los más importantes a conocer y a manejar son: presión de vapor, solubilidad, coeficiente de partición, índice de cambio de la profundidad anestésica, concentración inspirada de anestésico, ventilación alveolar, solubilidad en sangre, volumen minuto, solubilidad en los tejidos, metabolismo y eliminación, así como la potencia anestésica o también llamada concentración alveolar mínima, así que de acuerdo a estos autores, se presenta la descripción de todos los factores ya citados.

▪ Presión de vapor.

Este parámetro ofrece una indicación de la facilidad de evaporación de un anestésico volátil. Las moléculas de líquido y de gas se encuentran en movimiento aleatorio constante. En una interfase líquido – gas algunas moléculas pasarán del estado líquido al gaseoso, mientras otras retornarán al estado líquido. La primera transición se conoce como vaporización. En un recipiente cerrado y a temperatura constante, la vaporización de un líquido tendrá lugar hasta alcanzar un equilibrio en el cual no se produce más movimiento neto de moléculas entre fases. En estado de equilibrio, la fase

gaseosa está saturada y la presión ejercida por las moléculas de vapor se conoce como la presión de vapor saturado.

La presión de vapor saturado determina la concentración máxima de vapor que puede existir a determinada temperatura. Por lo tanto, cuanto más elevada sea la presión de vapor saturado mayor será la concentración de agente volátil que se entrega al paciente. Para determinar la concentración máxima, la presión de vapor se expresa como porcentaje de la presión barométrica a nivel del mar, 760 mm Hg. Por ejemplo, el halotano tiene una presión de vapor saturado de 244 mm Hg a 20°C; por lo tanto, la concentración máxima de halotano que puede entregarse a esta temperatura es 32 % ($244/760 \times 100 = 32\%$). Los gases anestésicos como el óxido nitroso no necesitan ser vaporizados y por ello pueden mantenerse en el espectro completo de concentraciones, es decir de 0 a 100 %.

En teoría, una presión de vapor saturado baja podría restringir la utilidad de un anestésico volátil, si no es posible alcanzar las concentraciones terapéuticas. Sin embargo, esto no es una limitación para los agentes volátiles de uso actual.

- **Solubilidad.**

Las moléculas de gas y vapor anestésico pueden disolverse en líquidos y sólidos. Por lo tanto, si las moléculas de anestésico están presentes en una mezcla de gases que recubre a un líquido, difundirán hacia el líquido, es decir, se disolverán. Este proceso continúa hasta alcanzar un estado de equilibrio en el cual no hay movimiento de moléculas anestésicas entre las dos fases. En estado de equilibrio, la presión parcial ejercida por el anestésico en fase gaseosa equipará a la presión parcial del anestésico en fase líquida. Sin embargo, el número total de moléculas de anestésico en cada compartimiento no será igual.

Al respecto, el número de partículas o volumen de un gas individual en una mezcla de gases es proporcional a su presión parcial. Sin embargo, el número de partículas o volumen de gas que se disuelve en un solvente a determinada temperatura depende también de la solubilidad.

De acuerdo con la ley de Henry:

$$V = S \times P$$

donde:

V = Volumen para gas

P = Presión del gas

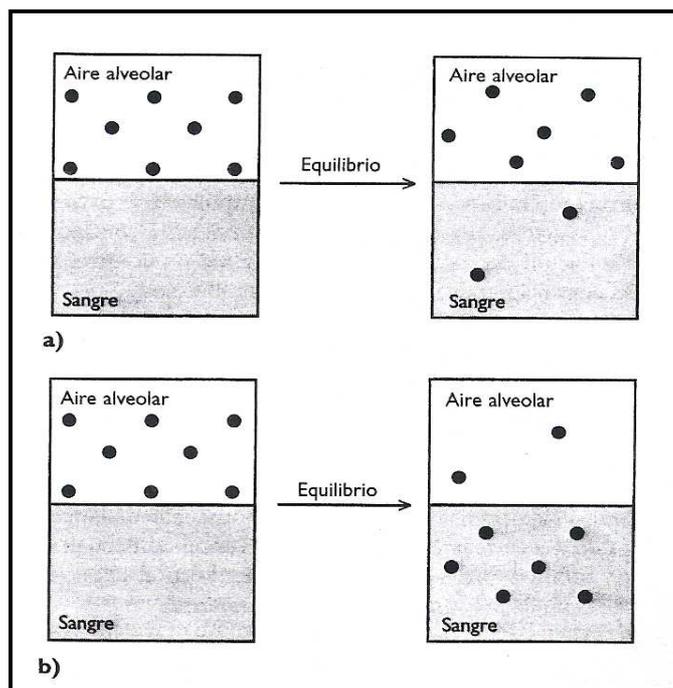
S = Coeficiente de solubilidad del gas en un solvente

Cuando se emplea un gas o vapor anestésico poco en un solvente como la sangre, el estado de equilibrio se alcanzará tras la disolución de relativamente pocas moléculas. La presión parcial de equilibrio correspondiente será elevada. En cambio, cuando se utiliza un agente muy soluble en sangre, habrá un mayor número de moléculas en la fase líquida y la presión parcial será relativamente baja en estado de equilibrio.

- **Coeficiente de partición.**

Estos parámetros se emplean para describir la solubilidad de los anestésicos inhalantes. Un coeficiente de partición es la proporción de la concentración de anestésico en una fase o solvente en comparación con otra fase o solvente. Los coeficientes con mayor relevancia clínica son sangre:gas y aceite:gas. El coeficiente de partición sangre:gas es un determinante importante de la velocidad de inducción y recuperación de la anestesia. Describe la partición de un agente entre una fase gaseosa, como el aire alveolar y la sangre. Cuanto mayor sea el coeficiente de partición sangre:gas, mayor será la solubilidad en sangre. El coeficiente de partición aceite:gas se ha correlacionado con la potencia anestésica: cuanto más alto sea el coeficiente más potente será el agente.

Figura 43. Partición de las moléculas de anestésico entre el aire alveolar y la sangre. **a)** Un anestésico poco soluble en sangre alcanza el equilibrio tras la disolución de relativamente pocas moléculas. La presión parcial de anestésico en equilibrio será relativamente elevada. **b)** Un anestésico muy soluble en sangre alcanza el equilibrio tras la disolución de un número elevado de moléculas. En este caso la presión parcial de anestésico en equilibrio será relativamente baja.



- **Índice de cambio de la profundidad anestésica.**

Los factores que ocasionan un cambio rápido en la presión parcial alveolar de anestésico producirán un cambio rápido en la profundidad anestésica, que se aprecia a nivel clínico como inducción y recuperación rápidas en el paciente. Los factores más importantes se enumeran a continuación y se pueden dividir entre los que afectan a la entrega y a la eliminación de un anestésico en los alvéolos:

- concentración inspirada
- ventilación alveolar
- solubilidad del anestésico en sangre

- solubilidad del anestésico en los tejidos
- volumen minuto.

Ciertos factores fisiopatológicos como una falta de correspondencia entre la ventilación y la perfusión también pueden influir sobre la captación del anestésico al alterar el gradiente de presión parcial alveolar a arterial.

- **Concentración inspirada de anestésico.**

Una concentración inspirada elevada de anestésico se asocia con inducción rápida de la anestesia, porque la entrega vertiginosa de anestésico a los alvéolos induce una elevación vertiginosa en la presión parcial alveolar de anestésico. A la inversa, cuanto más baja sea la concentración inspirada, más veloz será la recuperación.

Numerosos factores influyen sobre la concentración inspirada. La presión de vapor saturado de un agente impone un límite sobre la concentración máxima que se puede entregar a determinada temperatura. Sin embargo, en la mayor parte de los anestésicos inhalantes este límite excede en gran medida las concentraciones requeridas en la práctica clínica. De esta forma, algunos anestésicos inhalantes son solubles en goma o plástico y por lo tanto pueden ser absorbidos por los componentes del circuito de respiración, lo cual produce una reducción efectiva de la concentración inspirada.

Por otro lado, en los agentes volátiles, el ajuste del vaporizador es un determinante importante de la concentración inspirada, aunque otros factores como el flujo de gas fresco, así como la naturaleza y volumen del circuito anestésico también ejercen influencia. En los sistemas anestésicos de re-respiración como los circulares, el flujo de gas fresco es bajo con respecto al volumen del circuito. Además, los gases espirados contienen cantidades variables de anestésico. Estos factores permiten retrasar los cambios en la concentración inspirada alterando los parámetros del vaporizador.

- **Ventilación alveolar.**

El incremento en la ventilación alveolar se asocia con inducción más rápida de la anestesia. Tal como ocurre con una concentración inspirada elevada, la entrega de anestésico a los alvéolos está incrementada y la elevación de la presión parcial alveolar es rápida. En cambio, la hipoventilación retrasa los procesos de inducción y recuperación. Así, muchos analgésicos y anestésicos, incluyendo los inhalados, deprimen la ventilación y por ello influyen sobre la captación ulterior de anestésico. Asimismo, los aumentos del espacio muerto fisiológico asociado con respiración rápida y superficial reducen la ventilación alveolar. Por otra parte, la ventilación con presión positiva intermitente tiende a incrementar la ventilación alveolar, permitiendo cambios más rápidos en la presión parcial alveolar de anestésico.

- **Solubilidad en sangre.**

Los anestésicos inhalados poco solubles en sangre, es decir con coeficientes de partición sangre:gas bajos, producen una inducción más rápida de la anestesia. Estos agentes también se asocian con recuperación más rápida y control más preciso de la profundidad anestésica.

De tal manera que la elevación de la presión parcial alveolar de anestésico durante la inducción se puede describir mediante un gráfico de la presión parcial alveolar, expresada como porcentaje de la presión parcial inspirada, en función del tiempo. Cuando se emplea un agente con baja solubilidad en sangre, el equilibrio entre el aire alveolar y la sangre se produce rápido, cuando han difundido relativamente pocas moléculas de anestésico a la sangre. Además, como la mayor parte de las moléculas de anestésico se mantienen dentro de los alvéolos, la presión parcial alveolar en equilibrio se aproxima a la presión parcial de anestésico en el gas inspirado. Esto determina una elevación rápida de la presión parcial alveolar y, por lo tanto, inducción anestésica rápida. En cambio, cuando se emplea un agente muy soluble en sangre deben difundir más moléculas de anestésico desde los alvéolos hacia la sangre antes de alcanzar el equilibrio. Como consecuencia, la presión parcial alveolar de anestésico en equilibrio es muy inferior a la del gas inspirado. Por lo tanto, la elevación de la presión parcial alveolar es más lenta y la inducción se retrasa.

- **Volumen minuto.**

Un volumen minuto elevado tiende a retrasar la inducción anestésica, así por ejemplo un incremento en el flujo sanguíneo pulmonar permite mantener el gradiente de difusión entre los alvéolos y la sangre. Por lo tanto, más moléculas de anestésico difunden fuera de los alvéolos, retrasando la elevación de la presión parcial alveolar de anestésico. La influencia del volumen minuto es evidente en los casos clínicos. La inducción suele ser lenta en pacientes excitados pero es más rápida en animales con bajo volumen minuto, por ejemplo aquellos que cursan con un estado de shock o hipovolemia.

- **Solubilidad en los tejidos.**

Los gases y vapores anestésicos con baja solubilidad hística se asocian con inducción y recuperación más rápidas. Durante la inducción, la captación hística reduce la presión parcial venosa de anestésico y esto mantiene el gradiente de difusión entre el aire alveolar y la sangre. Esto a su vez mantiene el movimiento de las moléculas de anestésico fuera de los alvéolos, retrasando la elevación de la presión parcial alveolar. Cuando se emplean anestésicos inhalantes relativamente insolubles en los tejidos, estos efectos son mínimos. Sin embargo, cuando se emplean agentes más solubles, la captación hística puede reducir de manera considerable la presión parcial venosa y, por lo tanto, la alveolar.

Una recuperación pronta requiere una caída rápida en la presión parcial alveolar. Cuando persisten cantidades significativas de anestésico inhalante en los tejidos al final de la anestesia, el transporte de este agente de retorno a los alvéolos retrasará la caída en la presión parcial alveolar y por lo tanto la recuperación.

- **Metabolismo y eliminación.**

Los anestésicos inhalantes se eliminan en especial a través de los pulmones, es decir que son exhalados. No obstante, estos agentes no son totalmente inertes y sufren metabolismo, en especial hepático, en grado variable. Se podría esperar que el metabolismo promueva la recuperación de la

anestesia. Sin embargo, cuando se emplean los nuevos anestésicos inhalantes toda contribución a la recuperación es leve. La producción potencial de metabolitos tóxicos tiene mayor importancia directa. La generación de estos intermediarios no requiere exposición a concentraciones elevadas de anestésicos inhalantes y por ello esta forma de toxicidad es un riesgo para el anestesista (o en realidad para todo el que trabaje en un ambiente contaminado), así como para el paciente.

- **Potencia anestésica o concentración alveolar mínima.**

La potencia de un fármaco es una medición de la cantidad que se debe administrar para producir determinado efecto -a mayor potencia será necesaria una menor cantidad. En el caso de los anestésicos inhalantes la potencia se describe como la concentración alveolar mínima (CAM). El valor de CAM es la concentración alveolar mínima de anestésico que produce inmovilidad en el 50% de los pacientes expuestos a un estímulo nocivo estándar. Cuanto más baja sea la CAM, más potente será el anestésico. La CAM tiene correlación inversa con el coeficiente de partición aceite:gas. Por lo tanto, un anestésico inhalante muy potente tendrá una CAM baja y un coeficiente de partición aceite:gas elevado.

Los valores de CAM exhiben una ligera variación entre especies y también pueden ser modificados por otros factores como la temperatura corporal y la edad. Muchos de los fármacos incluidos en protocolos anestésicos, como sedantes, analgésicos y anestésicos inyectables, reducen la CAM de los anestésicos inhalantes.

En el cuadro 24 se presentan las principales propiedades fisicoquímicas de los anestésicos inhalatorios utilizadas en medicina veterinaria.

Cuadro 24. Propiedades fisicoquímicas de los principales anestésicos inhalados usados en medicina veterinaria.

Propiedades	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Metoxiflurano	Desflurano	Sevoflurano	Óxido Nitroso
Peso molecular	197	185	185	165	168	200	44
Densidad a 20°C (g/ml)	1.86	1.52	1.49	1.42	1.47	1.52	--
Punto de ebullición	50	57	49	105	23.5	59	- 89
Presión de vapor (mm/Hg)	244	172	240	23	664	160	--
20°C	288	207	286	28	--	--	--
40°C							
ml de vapor / ml de líquido a 20°C	227	197.5	194.7	206.9	209.7	182.7	--
Conservadores	Si	No	No	Si	No	No	--
Estabilidad en cal sodada	No	Si	Si	No	No	Si	Si
Coefficientes de partición							
Sangre / gas	2.5	1.8	1.4	15	0.42	0.69	0.42
Aceite / gas	224	98	91	970	18.7	47	1.4
Cerebro / sangre	1.9	1.4	1.6	1.4	1.3	1.7	1.1
Pulmón / sangre	2.1	2.1	1.8	2	1.4	1.8	0.8
Riñón / sangre	1.2	--	1.2	0.9	1	1.2	--
Músculo / sangre	3.4	1.7	2.9	1.6	2	3.1	1.2
Grasa / sangre	51	36	45	38	27	48	2.3
Caucho / gas	120	74	62	630	--	--	1.2

(González y Pereira, 2002)

Consideraciones generales para dosificar un anestésico inhalado.

El término respiración tidal se refiere a uno de los volúmenes respiratorios más importantes desde el punto de vista de la anestesia. Esto se debe a que el volumen tidal o corriente es el aire que se inhala y se exhala en forma normal y en diversos valores de actividad. Desde el punto de vista veterinario, este parámetro es vital para saber cuanto aire ha de administrarse a un paciente (Sumano y Ocampo, 2006).

Algunos conceptos importantes aplicables al proceso de la respiración son:

- Volumen tidal o corriente: se refiere al aire que normalmente entra y sale de los pulmones en actividad variable (reposo, ejercicio).
- Volumen inspiratorio de reserva: se evalúa al llevar a cabo una inspiración forzada voluntaria.
- Volumen espiratorio de reserva: se refiere a la espiración forzada voluntaria.
- Volumen residual: volumen que queda en los pulmones después de la espiración forzada (Sumano y Ocampo, 2006).

Es obvio que el médico veterinario requiere el conocimiento de los volúmenes tidales de las especies que anestesia. En el cuadro 25 se presentan algunos datos de los parámetros pulmonares.

Cuadro 25. Parámetros promedio de constantes pulmonares en las diferentes especies domésticas.

Especie	Frecuencia respiratoria/minuto	Requerimientos basales de oxígeno	Capacidad pulmonar total (L)	Volumen tidal (ml)
Gato (3-4 kg)	26	40 - 50	0.5	34
Perro (8-10 kg)	22	110 - 120	1 - 1.2	144
Caballo (450 kg)	12 - 14	5000 - 7000	60 - 70	6000
Vaca (450 kg)	30 - 40	3000 - 3500	25 - 30	3100 3800

(Sumano y Ocampo, 2006)

Para saber dosificar este tipo de fármacos, es necesario obtener un parámetro denominado Volumen Tidal Respiratorio, el cual es producto de la suma del aire que se incorpora a pulmones y el que se exhala de ellos, expresado en ml (López, 2007).

Este se obtiene de la siguiente forma:

- Peso corporal en Kg X 15 ml en perros con peso ideal
- Peso corporal en Kg X 10 ml en perros obesos

La diferencia entre estos dos aspectos se debe a que en este tipo de pacientes obesos, la grasa corporal está mayormente difundida en todos los tejidos, por lo que el individuo tiene menor capacidad de oxigenación. De esta manera, este tipo de pacientes genera un mayor riesgo anestesiológico, ya que el anestésico se sitúa en la grasa como sitio de depósito, además de lo ya comentado, al respecto de su menor capacidad de oxigenar tejidos. Por lo que siempre será conveniente anestesiarnos con un aparato de circuito cerrado, en el que se este instituyendo una oxigenoterapia (López, 2007).

Una vez que se ha calculado el volumen tidal respiratorio, entonces se procede a realizar la estimación del Volumen Minuto, el cual se obtiene de la siguiente fórmula:

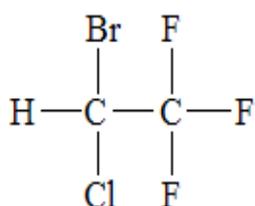
$$(\text{Volumen Tidal Respiratorio en ml}) \times (\text{Frecuencia Respiratoria basal})$$

Estos son los valores esenciales para comenzar a graduar la máquina de anestesia inhalada, sin embargo hace falta introducir otro valor y es el porcentaje de concentración del anestésico, el cual es obtenible de valores establecidos dependiendo del gas o líquido anestésico a utilizar. Este valor, según algunos autores y las consideraciones ya mencionadas, fluctúa desde el 0.5 - 5 %. Dicha concentración deberá ajustarse a cada necesidad y a cada individuo si se realizara un procedimiento de mantenimiento o de inducción de anestesia, si se trata de un paciente sano, enfermo, geriátrico o pediátrico, por lo que entonces se elegirá el protocolo anestésico mas correcto para nuestro paciente (López, 2007).

Finalmente, a continuación se presenta la descripción farmacológica de los anestésicos inhalados más importantes en medicina veterinaria.

HALOTANO

1. Nombre genérico: Halotano, Fluothane, Halsan, C₂HBrC₁F₃.



trifluoretano.

2. Origen y Química: es un hidrocarburo halogenado, líquido incoloro muy volátil no inflamable, donde los enlaces de carbono - fluoruro generan esta naturaleza. Entre sus características fisicoquímicas se menciona que se descompone con la luz, su fórmula química es 2 - bromo - 2 - cloro- 1, 1, 1 -

3. Acción Farmacológica: anestésico general inhalado potente (deprime inespecíficamente al SNC), que puede ser empleado como inductor de la anestesia o bien para el mantenimiento de ésta.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- el halotano es un líquido incoloro, que se administra en forma de gas en el aire inspirado (previo paso por el vaporizador); se absorbe por difusión rápida y fácilmente por los alvéolos pulmonares. *Distribución.*- una vez localizado en la sangre, éste se dirige hacia los diferentes tejidos del cuerpo, primariamente en aquellos que son de alta perfusión como el cerebro, hígado y riñón, para después distribuirse en los tejidos de mediana y baja perfusión como la grasa. *Biotransformación.*- se metaboliza cerca del 12 - 30 % mediante mecanismos de oxidación, dechloración y en ocasiones por reducción; los metabolitos obtenidos son por lo general inocuos siendo el principal metabolito el ácido trifluoroacético, que puede llegar a ser hepatotóxico. *Excreción.*- se elimina sobre todo por el pulmón casi en la forma activa y de manera rápida, por lo que se sugiere la utilización de circuitos cerrados, debido a que la toxicidad es un riesgo potencial y que puede presentarse en el anestesista y en todo el personal que confluye en el quirófano.

5. Farmacodinamia: ocasiona hiperpolarización de las neuronas mediante la activación de corrientes de K⁺, lo cual disminuye la capacidad para iniciar los potenciales de acción, es decir un aumento en el umbral. Se considera un anestésico muy potente (2 veces más que el cloroformo y 4 más que el dietil éter). A nivel de SNC produce vasodilatación cerebral y disminución del consumo de oxígeno, por lo que el encefalograma tiende a hacerse más isoelectrico conforme se va profundizando la anestesia; no

obstante, el efecto más evidente parece lograrse en la formación reticular y en algunos centros de control autónomo. Aunado a esto también deprime los centros respiratorios. Algunos autores sugieren que este fármaco deprime inespecíficamente al SNC siguiendo la ley de la parálisis descendente de Jackson y que inclusive puede alterar la conductancia de los canales iónicos del Cl⁻ regulados por el GABA.

6. Posología: perros y gatos, 3 - 5 % para inducción y de 0.5 - 1.5 % como mantenimiento, dependiendo si se utiliza con preanestésicos. El tiempo de inducción fluctúa entre 5 - 15 minutos y el de recuperación es de 15 - 30 minutos, que puede ser disminuido con la utilización de oxígeno terapia. En los equinos la dosis de inducción es de 4 - 5 % y como mantenimiento se sugieren 2.5 - 3 %. Así también se ha sugerido en pequeños mamíferos como la rata, ratón, hámster, cuyo y cobayo en dosis de 2 - 4 % como inducción y de 0.25 - 2 %.

7. Usos terapéuticos: anestésico general.

8. Reacciones adversas: hipotensión severa de hasta 30% de la presión sistólica baja, fuerte depresión respiratoria, tortícolis, nistagmo, náuseas, bradicardia, excitación nerviosa, hipoxia, vasodilatación capilar periférica, arritmias. Hipotermia durante la anestesia o hipertermia maligna como reacción. De hecho puede inducir necrosis hepática, hepatomegalia y hacer más sensible al miocardio ante el efecto de las catecolaminas.

9. Contraindicaciones: no usarse cuando exista una hipovolemia preexistente, ya que la vasodilatación que produce origina una drástica caída de la presión sanguínea. Tampoco se debe emplear en pacientes con disfunción hepática o hipotensos. Se debe tener extremo cuidado en procedimientos obstétricos ya que puede ocasionar atonía uterina y sangrado posparto.

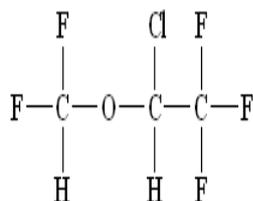
10. Interacciones: se potencializa su efecto con relajantes musculares, tranquilizantes (fenotiacínicos, benzodiacepinas, agonistas alfa - 2 adrenérgicos), barbitúricos, anestésicos disociativos, propofol, propanidido y neuroleptoanalgésicos. Como ya se había descrito se pueden producir arritmias e incluso fibrilación, cuando se administra con agentes adrenérgicos o catecolaminas en general. También se ha observado que aumenta la hepatotoxicidad del acetaminofeno. Por otra parte, cuando se administra conjuntamente con aminoglucósidos, polimixinas, lincomicina y bloqueadores neuromusculares, puede producir parálisis muscular y muerte si no se da respiración asistida. Debido a

la hipotensión que induce el Halotano se evitará el uso conjunto de los siguientes fármacos: D-tubocurarina, Hexametonio, Gallamina, Derivados fenólicos (CDP, Tranvet) y Reserpina. En forma particular la combinación Ketamina - Halotano, puede precipitar una hipertermia en perros sobre todo en la raza Greyhound, para lo cual se ha empleado como antagonista a este problema, el relajante muscular Dantrolene. Mezclado con succinilcolina se incrementa la presión intraocular. La Xilacina interactúa con todos los anestésicos halogenados dando lugar a arritmias ventriculares, no obstante cuando se combina con fenotiazínicos como la Acepromacina suele observarse fibrilación ventricular.

11. Forma farmacéutica: Fluotane ® (Meyers *et al.*, 1982; Pulido *et al.*, 1996; Mariño, 1997; Pérez *et al.*, 1999; González y Pereira, 2002a; Fuentes, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Trevor y Miller, 2005; Marshall y Longnecker, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

ISOFLUORANO

1. Nombre genérico: Isofluorano, Forane.



2. Origen y química: es un isómero del enfluorano y se ha considerado un éter halogenado. Es un líquido incoloro con un olor parecido al éter, es potente, no irritante y de efecto rápido; es el más estable de los anestésicos volátiles, no es flamable. Entre otras ventajas se documenta que no reacciona con la cal sodada, ni con los metales, así también no es degradado por la luz ultravioleta y no requiere conservadores. Es menos soluble en sangre que los otros derivados halogenados.

3. Acción farmacológica: anestésico general inhalado.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- esta sustancia se absorbe de forma fácil y rápida por difusión a través de los alvéolos pulmonares, tiene un coeficiente de partición sangre : gas más bajo que el Halotano y por ello se asocia con inducción, recuperación y velocidad de cambio anestésica más rápida. *Distribución.*- se distribuye de acuerdo a su perfusión y debido a esto posee una solubilidad similar a la del Halotano en tejido adiposo. El coeficiente de partición aceite : gas también es más bajo y esto se refleja en su menor potencia y concentración alveolar mínima (CAM). *Biotransformación.*- el índice metabólico de este fármaco es de menos del 0.2 % y casi todo el producto inhalado se exhala

sin cambios. Esta pequeña fracción sufre metabolización hepática, donde los principales metabolitos resultantes son el ácido trifluoroacético y los iones fluoruro inorgánico. *Excreción.*- como ya fue citado, se da principalmente por vía aérea y los metabolitos resultantes de la biotransformación se eliminan por orina. Es por ello que en este fármaco no se describe una toxicidad hepática o renal, como sucede con el Halotano.

5. Farmacodinamia: ocasiona hiperpolarización de las neuronas mediante la activación de corrientes de K⁺, lo cual disminuye la capacidad para iniciar los potenciales de acción, es decir un aumento en el umbral. A nivel de SNC produce vasodilatación cerebral y disminución del consumo de oxígeno, por lo que el encefalograma tiende a hacerse más isoelectrico conforme se va profundizando la anestesia; no obstante, el efecto más evidente parece lograrse en la formación reticular y en algunos centros de control autónomo. Aunado a esto también deprime los centros respiratorios. Por lo que, algunos autores sugieren que este fármaco deprime inespecíficamente al SNC siguiendo la ley de la parálisis descendente de Jackson y que inclusive puede alterar la conductancia de los canales iónicos del Cl⁻ regulados por el GABA.

6. Posología: en perros y gatos la concentración para inducción es de 3 - 5 % y la de mantenimiento es de 1.2 - 3.5 %, aunque si se utilizan protocolos analgésicos (AINES y opioides) ésta disminuye a 0.8 - 1.2 %. Por otra parte, en roedores y conejos la inducción es con una concentración de 2 - 3 % y de 0.25 - 2 % como mantenimiento. En reptiles, se usa como inducción al 5 %, sin embargo ésta puede durar de 30 - 60 minutos, pero éste tiempo puede reducirse a la mitad cuando se premedica con ketamina. En estas especies el mantenimiento se hace con una concentración de 3 - 5 %. Algunas aves silvestres también pueden ser anestesiadas con este agente en 15 - 30 segundos a una concentración de 4 %.

7. Usos terapéuticos: inductor de anestesia y anestésico general.

8. Reacciones adversas: sobre el SNC produce menos vasodilatación cerebral que el Halotano, aunque también reduce el consumo metabólico de oxígeno. Entre sus ventajas se cita que tiene efectos antiepilépticos y que es el anestésico inhalado de elección en pacientes con presión intracraneal elevada, por lo que se recomienda para casos de neurocirugía.

Sobre el aparato cardiovascular; el isoflurano deprime la contractilidad miocárdica, pero en mucho menor medida que el Halotano. La frecuencia cardiaca tiende a exhibir un incremento leve de modo que el volumen minuto se suele mantener en presencia de niveles ligeros a moderados de anestesia. El Isoflurano al igual que el Halotano suele reducir la tensión arterial, sin embargo, el mecanismo principal comprometido es la reducción de la resistencia vascular y no del volumen minuto. Por ser un éter halogenado el Isoflurano se asocia con una incidencia más baja de arritmias que el Halotano.

Sobre aparato respiratorio; deprime la ventilación igual o en mayor medida que el Halotano; por lo tanto, la presión parcial arterial de bióxido de carbono se puede incrementar. La broncodilatación es un efecto secundario potencialmente beneficioso.

Sobre hígado; el flujo sanguíneo a este nivel se mantiene mejor durante la anestesia con este fármaco por lo cual la hipoxia de los hepatocitos es menos probable.

Sobre riñones; genera depresión del flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la excreción de orina, como sucede con todos los anestésicos inhalados, sin embargo, todos los cambios de la función renal que se observan durante la anestesia, se corrigen con rapidez durante la recuperación, por lo que este agente no está contraindicado en pacientes nefrópatas.

Sobre músculo esquelético; este agente produce buena relajación muscular, debido a que reduce la reacción del músculo estriado a la estimulación nerviosa sostenida, además fomenta los efectos de los relajantes musculares que producen bloqueo neuromuscular (tanto despolarizantes como no despolarizantes). Como sucede con el Halotano, puede haber hipertermia maligna durante la anestesia y en caso de exceder los niveles de inducción se puede presentar tetania y temblores musculares.

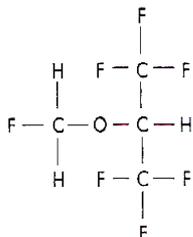
9. Contraindicaciones: pacientes susceptibles a presentar hipertermia maligna o que cursen con valvulopatías estenóticas, aórticas y/o mitral.

10. Interacciones: se potencializa su efecto con relajantes musculares, analgésicos opioides, tranquilizantes (fenotiacínicos, benzodiacepinas, agonistas alfa - 2 adrenérgicos), barbitúricos, anestésicos disociativos, propofol, propanidido y neuroleptoanalgésicos. Los efectos depresores cardiorrespiratorios se disminuyen si se mezcla con N₂O. Debido a la hipotensión que induce, se evitará el uso conjunto de los siguientes fármacos: D - tubocurarina, Hexametonio, Gallamina, Derivados fenólicos (CDP, Tranvet) y Reserpina. El oxígeno administrado en un circuito cerrado coadyuva en la recuperación anestésica de los pacientes, así como en la disminución de las reacciones adversas.

11 Forma farmacéutica: Forane ® (Marsall y Longnecker, 1996; González y Pereira, 2002; Pawson y Forsyth, 2004; Trevor y Miller, 2005; Ruiz *et al.*, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

SEVOFLURANO

1. Nombre genérico: Sevofluorano.



2. Origen y química: éter halogenado, estable y no flamable, que carece de olor irritante, su inhalación es placentera, reacciona con el absorbente de dióxido de carbono. Su nombre químico es 2, 2, 2 - trifluoro - 1 - (trifluorometil) etil éter.

3. Acción farmacológica: anestésico general inhalado.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- esta sustancia se absorbe de forma fácil y rápida por difusión a través de los alvéolos pulmonares, tiene un coeficiente de partición sangre: gas más bajo que el Halotano y por ello se asocia con inducción, recuperación y velocidad de cambio anestésica más rápida. *Distribución.*- se distribuye de acuerdo a su perfusión y debido a esto posee una solubilidad similar a la del Halotano en tejido adiposo. El coeficiente de partición aceite: gas también es intermedio y esto se refleja en su menor potencia y concentración alveolar mínima (CAM). *Biotransformación.*- el índice metabólico de este fármaco es del 3 % y casi todo el producto inhalado se exhala sin cambios. Esta pequeña fracción sufre metabolización hepática, donde los principales metabolitos resultantes son fluoruro inorgánicos. *Excreción.*- como ya fue citado, se da principalmente por vía aérea y los metabolitos resultantes de la biotransformación se eliminan por orina. Es por ello que en este fármaco no se describe una toxicidad hepática o renal, como sucede con el Halotano.

5. Farmacodinamia: deprime la presión sanguínea y la función respiratoria de manera gradual (dosis - dependiente), presenta una adecuada estabilidad cardiovascular, la presión arterial y la frecuencia cardiaca se mantienen dentro de los límites normales, sin producir taquicardia, en algunas ocasiones pudiera presentarse bradicardia con niveles altos de sevoflurano. Las concentraciones alveolares aumentan rápidamente al ser inhalado y disminuye de igual forma al suspenderse su administración. A nivel de SNC produce vasodilatación cerebral y disminución del consumo de oxígeno, por lo que el encefalograma tiende a hacerse más isoelectrico conforme se va profundizando la anestesia; no

obstante, el efecto más evidente parece lograrse en la formación reticular y en algunos centros de control autónomo. Algunos autores sugieren que este fármaco al igual que los anteriores deprime inespecíficamente al SNC siguiendo la ley de la parálisis descendente de Jackson y que inclusive puede alterar la conductancia de los canales iónicos del Cl^- regulados por el GABA

6. Posología: concentración para inducción es de 5 - 7 % y la de mantenimiento es de 0.5 - 3 %.

7. Usos terapéuticos: inductor de anestesia y anestésico general.

8. Reacciones adversas: sobre el SNC produce menos vasodilatación cerebral, aunque también reduce el consumo metabólico de oxígeno. Entre sus ventajas se cita que tiene efectos antiepilépticos y que es el anestésico inhalado de elección en pacientes con presión intracraneal elevada, por lo que se recomienda para casos de neurocirugía.

Sobre el aparato cardiovascular; deprime la contractilidad miocárdica, pero en mucho menor medida que el Halotano. La frecuencia cardíaca tiende a exhibir un incremento leve de modo que el volumen minuto se suele mantener en presencia de niveles ligeros a moderados de anestesia. Suele reducir la tensión arterial, sin embargo, el mecanismo principal comprometido es la reducción de la resistencia vascular y no del volumen minuto. Por ser un éter halogenado se asocia con una incidencia más baja de arritmias.

Sobre aparato respiratorio; deprime la ventilación; por lo tanto, la presión parcial arterial de bióxido de carbono se puede incrementar. La broncodilatación es un efecto secundario potencialmente beneficioso.

Sobre hígado; el flujo sanguíneo a este nivel se mantiene mejor durante la anestesia con este fármaco por lo cual la hipoxia de los hepatocitos es menos probable.

Sobre riñones; genera depresión del flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la excreción de orina, como sucede con todos los anestésicos inhalados, sin embargo, todos los cambios de la función renal que se observan durante la anestesia, se corrigen con rapidez durante la recuperación, por lo que este agente no está contraindicado en pacientes nefrópatas.

Sobre músculo esquelético; este agente produce buena relajación muscular, debido a que reduce la reacción del músculo estriado a la estimulación nerviosa sostenida, además fomenta los efectos de los relajantes musculares que producen bloqueo neuromuscular (tanto despolarizantes como no despolarizantes). Como sucede con el Halotano, puede haber hipertermia maligna durante la anestesia y en caso de exceder los niveles de inducción se puede presentar tetania y temblores musculares.

9. Contraindicaciones: pacientes susceptibles a presentar hipertermia maligna o que cursen con valvulopatías estenóticas, aórticas y/o mitral.

10. Interacciones: se potencializa su efecto con relajantes musculares, analgésicos opioides, tranquilizantes (fenotiacínicos, benzodiacepinas, agonistas alfa - 2 adrenérgicos), barbitúricos, anestésicos disociativos, propofol, propanidido y neuroleptoanalgésicos. Los efectos depresores cardiorrespiratorios se disminuyen si se mezcla con N₂O. Debido a la hipotensión que induce, se evitará el uso conjunto de los siguientes fármacos: D-tubocurarina, Hexametonio, Gallamina, Derivados fenólicos (CDP, Tranvet) y Reserpina. El oxígeno administrado en un circuito cerrado coadyuva en la recuperación anestésica de los pacientes, así como en la disminución de las reacciones adversas.

11 Forma farmacéutica: Sevorane ® (González y Pereira, 2002; Pawson y Forsyth, 2004)

6.20 Tranquilizantes.

El tema de fármacos tranquilizantes es confuso, debido fundamentalmente a las numerosas nomenclaturas que se han utilizado, así como a una diferenciación poco clara entre el concepto de tranquilización y el de sedación. Como paso inicial para simplificar este campo de estudio debe definirse claramente que es la tranquilización y su diferencia con la sedación. Un fármaco tranquilizante es aquel que disminuye la hiperexcitabilidad sin tendencia al sueño, a diferencia del sedante que disminuye la hiperexcitabilidad con una marcada tendencia al sueño. El origen de esta diferencia radica en el lugar de acción de estos fármacos, así por ejemplo los sedantes, como los barbitúricos actúan directamente sobre el sistema reticular ascendente, deprimiéndolo y por lo tanto, provocando una disminución en el estado de alerta (Caballero y Ahumada, 2002).

Por otra parte, los tranquilizantes actúan en realidad en zonas diferentes aunque indirectamente conectadas. Se puede decir de forma general que los tranquilizantes producen un bloqueo parcial en la entrada de información proveniente del tálamo hacia la corteza cerebral (vías corticotalámicas), sin embargo, el nivel de estimulación del sistema reticular ascendente (SRA) depende de la entrada de estímulos provenientes de esas vías; por lo tanto, aún cuando estos fármacos no actúen directamente sobre el SRA, conducen indirectamente a su depresión, lo que provoca una tendencia al sueño como sucede con los sedantes. Se puede concluir que, desde el punto de vista clínico no existe una diferencia visible entre un animal sedado y uno tranquilizado (Caballero y Ahumada, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Como se mencionó previamente, otra fuente de confusión es de origen semántico, ya que se han utilizado innumerables nombres para estos fármacos entre los que destacan tranquilizantes mayores o neurolepticos, tranquilizantes menores o ansiolíticos y atarácicos. El término neuroleptico se utiliza para englobar aquellos fármacos en cuyo mecanismo de acción interviene la dopamina; en realidad, estos fármacos deberían ser denominados anti – esquizofrénicos dado que son los fármacos de elección para el tratamiento de esta patología humana. Por otro lado, los ansiolíticos donde se incluye a las benzodiazepinas, deberían ser considerados los verdaderos tranquilizantes, mientras que los alfa 2 agonistas constituyen por su mecanismo de acción, un grupo aparte. De hecho, algunos

autores los incluyen para ciertas especies en el grupo de los anestésicos paranterales o en el de los analgésicos y/o sedantes (Caballero y Ahumada, 2002).

Los tranquilizantes en términos generales poseen las siguientes indicaciones terapéuticas:

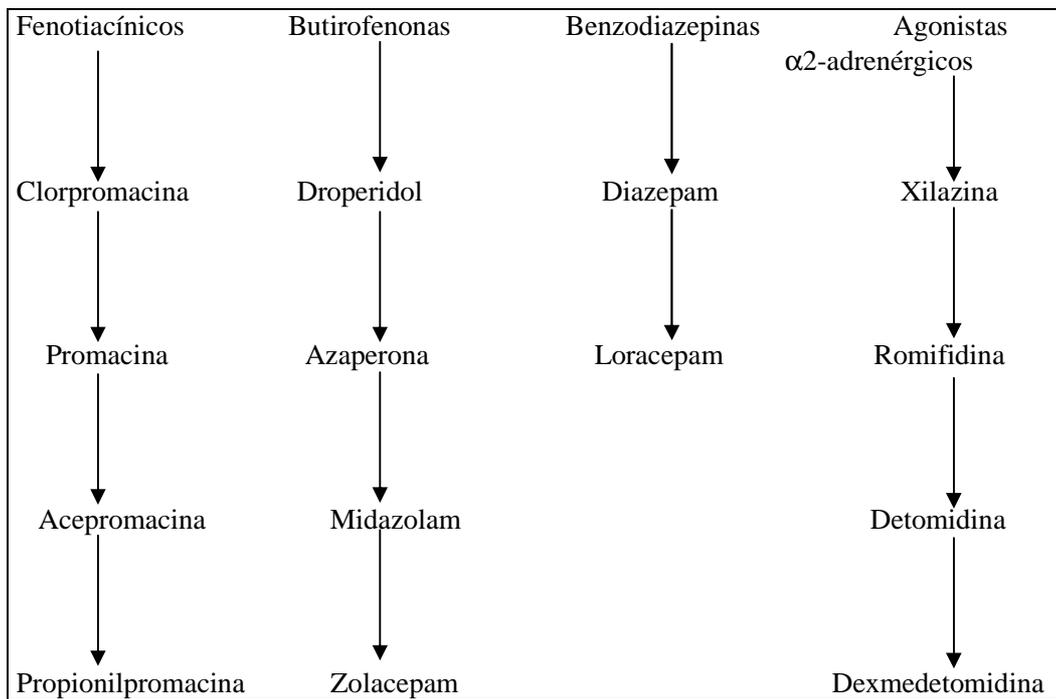
- Sujeción química para diversos procedimientos diagnósticos y clínicos.
- Calmar animales indóciles, temerosos o agresivos, tanto domésticos como silvestres.
- Transporte de animales.
- Premedicación en la anestesia general fija y/o inhalada.
- Como parte de un protocolo de neuroleptoanalgesia (Sumano y Ocampo, 2006).

Durante el desarrollo histórico de estas sustancias, se ha citado que ha transcurrido medio siglo desde la introducción en medicina veterinaria de los derivados de la planta *Rauwolfia serpentina* (reserpina) y de las fenotiacinas, que primitivamente fueron usadas como antiparasitarios y cuyo derivado antihistamínico, la prometazina, ejercía como efecto secundario una gran sedación. Los laboratorios de la industria farmacéutica en busca de nuevos antihistamínicos sin el riesgo de sedación, sintetizaron la clorpromazina que fue el fármaco que dió origen a la familia de tranquilizantes o atarácicos. La Clorpromacina y sus derivados se han denominado también neurolépticos, ya que ejercen una variada gama de efectos farmacológicos sobre el SNC (Caballero y Ahumada, 2002).

Los derivados fenotiacínicos se usan actualmente para facilitar el manejo de los animales, como método de sujeción química para la ejecución de maniobras clínicas y de diagnóstico, así como en la premedicación de animales que van a ser sometidos a la aplicación de anestésicos locales o generales y cirugía. La diversidad de los efectos que provoca la clorpromazina y sus derivados es tan amplia que a veces, más que por el efecto tranquilizante, se utilizan por sus efectos secundarios que tienen una proyección terapéutica importante. Entre estos efectos, se incluyen los sinérgicos con analgésicos narcóticos, anestésicos locales y generales, efectos espasmolíticos, anti – autónomos, antipiréticos, hipotérmicos y antieméticos (Ruiz y Hernández, 2005).

De interés en medicina veterinaria, son los derivados de fenotiacinas, de las butirofenonas, de las benzodiacepinas y los agonistas alfa 2 adrenérgicos, como se muestra en el cuadro 26.

Cuadro 26. Clasificación de los tranquilizantes.



(Ruiz y Hernández, 2005)

En medicina veterinaria, es difícil hacer uso de todos estos tranquilizantes, por lo que a continuación sólo se hará mención de los más utilizados en nuestro medio.

a) Fenotiazinas.

Los fármacos de este grupo son derivados de la fenotiazina que se utiliza actualmente en nuestro país como antihelmíntico, al respecto, se describen como sustancias sintéticas que poseen en su estructura química un núcleo heterocíclico formado por tres anillos bencénicos a través de un puente de hidrógeno y otro de azufre, formando tres grupos, los cuales se mencionan a continuación:

- Dimetílicos-clorpromazina
- Piperazínicas.
- Hiperidínicas (Fuentes, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

Las acciones neurolépticas más importantes observadas clínicamente en SNC son:

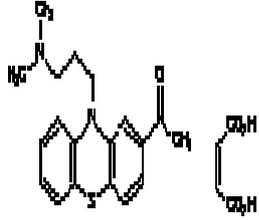
- Disminución de la actividad motora.
- Pérdida de interés en el ambiente.
- Estado de quietud.
- Incoordinación.
- Inhibición de respuestas condicionadas.
- Catatonia o catalepsia a dosis elevadas.
- Convulsiones.
- Muerte por parálisis respiratoria a dosis altas (Hernández, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Los fenotiacínicos no producen hipnosis, tampoco producen analgesia, sin embargo tienen la capacidad de provocar una ligera relajación muscular, y al igual que la mayoría de los depresores del SNC son hipotensores, reacción que es dosis - dependiente de la terapia de fluidos. Entre otras propiedades que se han citado es que son fármacos inotrópicos negativos, antiarrítmicos, antieméticos, antihistamínicos y que aumentan el umbral epiléptico. No obstante, en términos generales estas sustancias disminuyen el hematocrito por un secuestro en el bazo, lo que según algunos autores puede ser relacionado con esplenomegalia, así mismo también disminuyen el vaciado gastrointestinal (Caballero y Ahumada, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

Los derivados fenotiazínicos utilizados en MVZ son los siguientes:

ACEPROMACINA

1. Nombre genérico: Maleato de Acepromacina.



2. Origen y química: es un derivado de la fenotiazina. Su nombre químico es 2 - acetil - 10 - (dimetilaminopropil) fenotiazina.

3. Acción farmacológica: tranquilizante, preanestésico, antiarrítmico, antiemético, espasmolítico, aunque también puede presentar actividad antihistamínica. En este sentido, la neurolepsia consiste en la supresión de los movimientos espontáneos y de las conductas complejas, con mantenimiento de los reflejos raquídeos y las respuestas nociceptivas no condicionadas. En este estado, los animales aparecen desinteresados del medio que los rodea con respuestas lentas a los estímulos, por lo que los animales se muestran menos excitados y disminuye su agresividad.

Los efectos farmacológicos de los neurolépticos, no sólo afectan a la conducta del animal, sino que incluyen una amplia gama de efectos colaterales, algunas de ellas relacionadas con el antagonismo de la Dopamina y otros independientes del mismo. Entre estos se incluyen los siguientes:

- Efecto antiemético: esto se explica por su antagonismo con la Dopamina en la zona quimiorreceptora gatillo del centro del vómito. Este grupo de fármacos (los fenotiacínicos) también suprime el vómito por cinetosis, aunque este efecto se cree que es consecuencia de su acción antagonista sobre los receptores H1 de Histamina en las terminales provenientes del oído medio.
- Efecto estimulante de la secreción de prolactina: fisiológicamente la Dopamina actúa como un inhibidor de la secreción de Prolactina. Al respecto, esta catecolamina es liberada en la eminencia media a partir de células de la vía tubero – infundibular y transportada a la hipófisis anterior a través del sistema porta hipofisiario. En la hipófisis y tras unirse a los receptores D2 conduce al bloqueo en la secreción de prolactina. De esta manera, al administrar este tipo de fármacos se provoca una neurosecreción de gonadotropinas como la prolactina, lo que conduce a un aumento en el tamaño de las glándulas mamarias y en ciertos casos a galactorrea. Asimismo, aunque en dosis mayores pueden provocar el bloqueo de la secreción de las hormonas LH y FSH, con el consecuente bloqueo del estrógeno y la ovulación.

- Antagonismo de otros receptores: los neurolépticos como los fenotiacínicos, actúan como antagonistas de otros receptores además de los D1 y los D2 de la Dopamina, entre ellos los receptores muscarínicos del sistema nervioso autónomo parasimpático, los receptores H1 de la histamina, los receptores α 1 adrenérgicos y los receptores 5 – HT2 de la serotonina. El bloqueo de los receptores muscarínicos periféricos produce una amplia variedad de efectos incluyendo aumento de la presión intraocular, sequedad bucal y ocular, estreñimiento y retención urinaria. Por otro lado, el bloqueo de los receptores α 1 adrenérgicos conduce a la aparición del efecto DALE (inversión de la acción presora de la adrenalina), que cursa con hipotensión, al permitir que se manifieste la acción β 2. Asimismo y conjuntamente con la actividad bloqueante de receptores de serotonina conduce a la aparición de hipotensión ortostática.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta rápidamente por tracto gastrointestinal (TGI) y por vía parenteral. *Distribución.*- pasa a torrente sanguíneo, a partir de donde difunde a SNC y masas musculares. *Biotransformación.*- se metaboliza en el hígado por glucoronización. *Excreción.*- por orina en forma de sulfóxido.

5. Farmacodinamia: actúa sobre la zona subcortical, lo cual provoca depresión del tallo encefálico y sus conexiones con la corteza cerebral, debido al bloqueo de dopamina y la acción periférica de las catecolaminas, lo que ocasiona evasión a los estímulos ambientales. Si bien, se han descrito cinco tipos de receptores para este neurotransmisor de estructura catecolamínica (D1 a D5), el efecto tranquilizante es sobretodo reflejo de su actividad bloqueante de los receptores D2. Estos fármacos, aunque en menor potencia también bloquean los receptores D1, así como los adrenérgicos α 1, muscarínicos y serotoninérgicos, siendo estas acciones la que determinan la aparición de los efectos secundarios.

6. Posología: en medicina veterinaria se han sugerido para perros y gatos una dosis de 0.5 - 5 mg/kg PO; no obstante como preanestésico en estas especies se usa a razón de 0.055 - 0.2 mg/kg IV. No obstante, este fármaco también se utiliza en otras especies, al respecto en el cuadro 27 se presenta la dosificación del maleato de acepromacina.

Cuadro 27. Dosificación en las diferentes especies domésticas.

Especie	Dosis y vía de administración
Porcinos	0.03 - 0.5 mg/kg/IM, IV, SC
Equinos	0.04 - 0.1 mg/kg/IM, IV
Bovinos	0.03 - 0.1 mg/kg/IM 0.01 - 0.03 mg/kg/IV
Caprinos y ovinos	0.05 - 0.1 mg/kg/IM
Porcinos	0.03 - 0.2 mg/kg/IM, IV
Ratones	61 mg/kg/IV
Conejos	1 mg/kg/IM

(Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: preanestesia, tranquilización, manejo en procedimientos menores y como parte de la neuroleptoanalgesia.

8. Reacciones adversas: pueden ocurrir depresión cardiopulmonar, rigidez muscular, prolapso de la membrana nictitante, temblor de los miembros, hipotensión, letargo, disminuye la FR y la concentración de la hemoglobina. A veces actúa como estimulante y produce excitabilidad excesiva. Puede producir paro cardíaco de 2 a 8 segundos, aunque es de los tranquilizantes menos tóxicos para el corazón. Esporádicamente los pacientes presentan fotosensibilidad, dolor en el sitio de inyección, disminución del pulso, distocia, galactorrea (uso crónico) y puede exacerbar los estados de epilepsia. En las especies mayores se presenta protusión del pene, que en caballos puede durar hasta dos horas. Otros signos observados en caballos son excitación, inquietud, sudoración, temblores musculares, taquipnea, taquicardia y raramente recumbencia.

9. Contraindicaciones: no se debe usar para controlar convulsiones provocadas por intoxicación con insecticidas derivados de organofosforados (incluso collares antipulgas), ya que potencializa sus efectos tóxicos. Así también, tampoco debe utilizarse de rutina para controlar focos convulsivos y/o estados epilépticos, ya que este fármaco disminuye el umbral convulsivo, de hecho para controlar las posibles convulsiones se deben usar Barbitúricos o Benzodiacepinas. Los pacientes débiles, con disfunción hepática, anémicos, hipotensos, hipovolémicos o con hipersensibilidad, también son contraindicación. Por otro lado, se debe de considerar que la vía IV en equinos puede producir pánico por excitación, además de hipotensión por lo que no se recomienda esta vía en esta especie

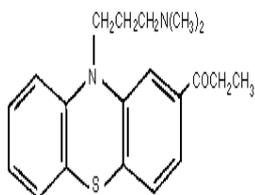
10. Interacciones: no se debe de aplicar junto con adrenalina porque causa hipotensión por bloqueo de receptores alfa. Reduce en un 50% la cantidad de anestésicos fijos como los barbitúricos o disociativos, para anestesia en perros. Por otra parte, la Etorfina provoca antagonismo de sus efectos. También se ha documentado que la Acepromacina enmascara el efecto ototóxico de los amino glucósidos. La amitriptilina y otros depresores tricíclicos aumentan su efecto sedante.

11. Forma farmacéutica: Acedan gotas®, Calmivet®, Relax®, Promace® (Caballero y Ahumada, 2002; Chávez, 2003; Ocampo *et al.*, 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Ibanovich, 2005; Ruiz y Hernández, 2005; Ibanovich y García, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

PROPIONILPROMAZINA

Este producto es similar al anterior, sin embargo no debe usarse por vía IV en equinos principalmente, ya que puede causar en ésta especie parálisis del músculo retractor del pene y aunque en México se recomienda para todas las especies, la FDA (Federal Drugs Administration) lo recomienda solo en perros y gatos.

1. Nombre genérico: Clorhidrato de propionilpromazina.



2. Origen y química: 2 propionil 10-(3 dimetilamino propil) clorhidrato de fenotiazina.

3. Acción farmacológica: preanestésico y tranquilizante.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- muy bien por vía oral y parenteral. No se recomienda la administración SC. *Distribución.*- rápidamente por todo el organismo. *Biotransformación.*- en hígado por glucoronización. *Excreción.*- por orina en forma de sulfóxido.

5. Farmacodinamia: deprime el tallo encefálico y las conexiones con la corteza cerebral, bloqueando la dopamina y acción periférica de las catecolaminas.

6. Posología: en el perro de 1.1 - 4.4 mg/kg cada 12 - 24 h PO, o bien de 0.5 a 2 mg/kg IM o IV. Por otro lado, en los gatos se dosifica de 1 - 4 mg/kg IM o IV. El resto de la dosificación en otras especies domésticas se presenta en el cuadro 28.

Cuadro 28. Dosificación del Clorhidrato de Propionilpromacina en diferentes especies domésticas.

Especie	Dosis y vía de administración
Bovinos	0.44 - 1 mg/kg/IV, IM
Equinos	0.4 - 1 mg/kg/IV
Porcinos	0.44 - 1 mg/kg/IV, IM

(Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: potencializadores de hipnóticos, analgésicos y anestésicos, ya que es un agente preanestésico del tipo de los tranquilizantes.

8. Reacciones adversas: pueden ocurrir depresión cardiopulmonar, rigidez muscular, temblor de los miembros, catalepsia, somnolencia, salivación intensa, hipotensión, hiperacusia, fotosensibilidad, distocia, ictericia, alteraciones sanguíneas y esporádicamente convulsiones. Al administrarlo por vía IV se debe cuidar que la sangre sustraída y depositada en la jeringa no sea inyectada en el torrente circulatorio, porque el contacto prolongado de los fenotiazínicos con la sangre causa la desnaturalización proteica de esta, la cual al ser inyectada hacia el torrente sanguíneo da lugar a un choque de velocidad medicamentosa por microtrombosis alveolar difusa. El caballo llega a disminuir la relajación del músculo retractor del pene, con lo que se puede generar fibrosis y daños permanentes en machos.

9. Contraindicaciones: no utilizar adrenalina y organofosforados cuando se utilizan derivados fenotiazínicos.

10. Interacciones: reduce en 1/3 la cantidad de barbitúricos necesarios para anestesiar perros. Disminuye la presión junto con catecolaminas (Adrenalina). Deprime la presión arterial en animales anestesiados con pentobarbital. Presenta potencialización de efectos cuando se administran con otros depresores del SNC como los tranquilizantes, sedantes, anestésicos disociativos, barbitúricos, analgésicos opioides, relajantes musculares, propofol, anestésicos inhalados y anticonvulsivos.

11. Forma farmacéutica: Combelen ® (Pulido *et al.*, 1996; Fuentes, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

b) Butirofenonas.

Estos fármacos se pueden usar junto con otros agentes para inducir neuroleptoanalgesia y anestesia, ya que inhiben las acciones centrales de la dopamina y la noradrenalina, por bloqueo de la penetración del neurotransmisor catecolamínico a través de las membranas celulares neuronales, con lo cual evitan la actividad de los receptores (Ruiz y Hernández, 2003).

Las butirofenonas son neurolépticos similares a los fenotiacínicos, en general se considera que este grupo tiene mayor selectividad por los receptores dopaminérgicos D2, ya que presentan poca afinidad por los receptores D1. Asimismo, su capacidad de bloquear receptores alfa 2 adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos del tipo 2 e histaminérgicos H2, es mucho menor que la publicada para las fenotiacinas (Caballero y Ahumada, 2002).

En medicina veterinaria su uso no es muy común y se limita casi en su totalidad a la especie porcina. Sin embargo, éstos son fármacos potentes y deberían ser considerados como herramientas valiosas en otras especies, como es el caso de los caninos (Caballero y Ahumada, 2002).

Los tranquilizantes derivados de la butirofenona más utilizados y documentados en la práctica de la medicina veterinaria son: el droperidol (cuyo uso ya fue citado con anterioridad en el capítulo de neuroleptoanalgesia) y la azaperona.

1. Droperidol.

Es un buen antiemético, es decir 400 veces más potente que la clorpromazina y es uno de los agentes más potentes contra el choque traumático, actividad al parecer relacionada con su capacidad para inhibir la vasoconstricción arterial (Ruiz y Hernández, 2005).

La presentación de droperidol y fentanil es difícil encontrarla en México, pero cuando esta se llega a utilizar, su concentración en el producto comercial es de una relación de 50 : 1, es decir cada ml contiene 20 mg de droperidol por 0.4 mg de citrato de fentanil, como ya fue citado en neuroleptoanalgesia.

En su farmacocinética, se ha descrito que este fármaco puede cruzar la barrera placentaria y deprimir al feto. Entre sus efectos colaterales se ha mencionado que los pacientes pueden cursar con salivación, defecación, depresión respiratoria, hipotensión, hipovolemia, bradicardia, vasodilatación, mareos y escalofríos. La sobredosis puede conducir a temblor muscular, rigidez del cuello y convulsiones tónico clónicas, que se pueden contrarrestar con la administración de naloxona a razón de 0.02 - 0.1 mg/kg por vía IM ó IV, siempre y cuando se utilice el Fentanilo u otro opioide en el protocolo de neuroleptoanalgesia, aunque también se puede utilizar Nalorfina a dosis de 1 - 2 mg/kg por vía IM o IV (Fuentes, 2002; Hernández, 2002).

AZAPERONA

1. Nombre genérico: Azaperona.

2. Origen y química: polvo cristalino, poco soluble en agua. Su nombre químico es 4 - fluoro - 4 - [4 - (2 - piridinil) - 1 - piprazinil] - biturofenona.

3. Acción farmacológica: tranquilizante, sedante, preanestésico, analgésico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por vía IM. *Distribución.*- rápidamente por todo el organismo, alcanzando sus máximas concentraciones a los 30 minutos de haber sido administrada. *Biotransformación.*- en hígado, donde por simples procesos oxidativos se producen diferentes metabolitos, siendo estos absolutamente inocuos e inactivos. *Excreción.*- rápida y completamente a través de la orina (25%) y de las heces (75%), en el lapso de las primeras 24 horas de aplicado el producto.

5. Farmacodinamia: reduce la actividad motora, produciendo un bloqueo en la respuesta condicionada a la excitación. Además, tiene un efecto normalizador en el sistema de activación reticular del cerebro y de los estímulos. Es decir, en términos generales actúa sobre la zona subcortical, lo cual provoca depresión del tallo encefálico y sus conexiones con la corteza cerebral, debido al bloqueo de dopamina y la acción periférica de las catecolaminas, lo que ocasiona evasión a los estímulos ambientales.

6. Posología: los efectos dependen de la dosis empleada por lo que se le puede emplear de diversas formas. La sedación máxima se logra de 5 - 15 minutos y su dosificación por vía IM, es la siguiente:

Cuadro 29. Dosificación de Azaperona en porcinos.

Casos	Dosis y vía de administración
Agresividad de lechones	2 - 2.5 mg/kg
Estrés y sedación	1 - 2 mg/kg
Transporte de animales	40 mg/animal.
Cerdos al sacrificio	40 mg/animal
Lechones destetados	1 mg/animal
Verracos	
Efecto de derribo e inmovilización	5 - 10 mg/kg
Tensión, ansiedad y nerviosismo	0.4 - 1.2 mg/kg
Aceptación social	2 mg/kg

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: tratamiento y prevención de la agresividad, inhibición del estrés (ansiedad y nerviosismo), previniendo las luchas que sobrevienen al mezclar o reagrupar cerdos, así también en el transporte de verracos y reproductoras, siempre que éstos no tengan como destino, el rastro (consumo humano). Por otro lado, también se sugiere su uso como preanestésico en cirugía mayor e inmovilizante en cirugía menor. Otros usos documentados son la reducción de la excitación de las cerdas durante el parto y la lactancia, como la agresividad frente a los lechones, además de sus efectos para manejo de animales favoreciendo el derribo e inmovilización de los mismos.

8. Reacciones adversas: puede presentarse salivación excesiva, hipotermia, sensibilidad al ruido, prolapso de pene y temblores. Después de administrarse vía IM en cerdos produce descenso de la presión arterial y este efecto aparentemente se debe a que produce bloqueo adrenérgico alfa. Una desventaja de uso para inmovilizar animales muy grandes volúmenes del producto y cuando se administra por vía IV en cerdos puede inducir excitación. Por otra parte, en caballos ocurre una leve hemólisis pasajera.

9. Contraindicaciones: no debe emplearse en caballos ya que puede provocar ataxia y excitación.

10. Interacciones: tiene la propiedad de potenciar los efectos de los analgésicos e hipnóticos de otros depresores del SNC como tranquilizantes, sedantes, barbitúricos, disociativos, opioides y relajantes musculares. Cuando se usa en combinación con metomidato (hipnótico) produce una condición

semejante a la neuroleptoanalgesia en el cerdo. En el animal medicado con azaperona, el etomidato debe administrarse lentamente para evitar excitación. También se ha encontrado la combinación de 0.33 mg/kg de fentanilo con 10 mg/kg de azaperona.

11. Forma farmacéutica: Sural ®, Procina ® (Caballero y Ahumada, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

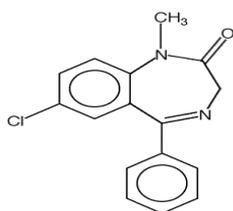
c) Benzodiazepinas.

El principal sitio de acción de la depresión causada en el SNC es la formación reticular, sin embargo estos tranquilizantes pueden actuar sobre el tálamo y el hipotálamo, induciendo comportamiento calmado, sin embargo estas sustancias no poseen acción bloqueadora autonómica periférica (Ruiz y Hernández, 2005).

Las benzodiazepinas tienen una estructura básica que consiste en un anillo de siete miembros ligado a un anillo aromático, con cuatro grupos sustituyentes principales; los cambios en estas posiciones tienen poco efecto sobre la actividad de los compuestos. Si bien se han desarrollado numerosos compuestos a partir de la estructura base, solo algunos de ellos tienen uso terapéutico en medicina veterinaria, siendo los de aplicación clínica más común el diazepam, midazolam y clordiazepóxido (Caballero y Ahumada, 2002), por lo que a continuación se presenta la descripción farmacológica de los dos primeros.

DIAZEPAM

1. Nombre genérico: Diazepam sódico.



2. Origen y química: es el 7 - cloro - 1 metil - 5 - fenil - 2,3 - dihidro - 1H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - ona. Se clasifica como una benzodiazepina.

3. Acción farmacológica: anticonvulsivo, tranquilizante, hipnótico, sedante, ansiolítico, antiepiléptico, relajante muscular y estimulante del apetito.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- la vía PO es muy rápida y casi completa, con una biodisponibilidad en perros que oscilan entre el 74% y el 100%, con niveles máximos en plasma a los 30 – 120 minutos, la vía IM no se recomienda porque su absorción es muy lenta e incompleta además de que los solventes son irritantes por esta vía, lo que ocasiona dolor y tromboflebitis tras la inyección. Se puede administrar por vía IV lenta, sin embargo las reacciones adversas suelen ser las mismas. *Distribución.*- por ser fármacos lipofílicos ésta es rápida y extensa; atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. Se menciona que tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas (superior al 90%). *Biotransformación.*- en hígado principalmente por desmetilación, hidroxilación, conjugación con glucorónido y oxidación en metabolitos farmacológicamente activos tales como el N-desmetil-diazepam, temazepam y oxazepam, con una vida media de 2.5 a 4 h. *Excreción.*- los metabolitos conjugados se excretan en especial en la orina y una pequeña proporción aproximadamente el 10% en la bilis.

5. Farmacodinamia: puede actuar sobre el tálamo, sistema límbico y el hipotálamo, induciendo comportamiento calmado. Deprime el reingreso de la serotonina, la noradrenalina y otras aminas biógenas al cerebro. Incrementa la afinidad del GABA, lo que cíclicamente conduce a la depresión en la transmisión neuronal.

6. Posología: la dosificación en forma particular se describe en el siguiente cuadro:

Cuadro 30. Posología del Diazepam en las diferentes especies domésticas.

Especie	Uso y dosis
Caninos	Sujeción: 0.2 - 0.6 mg / kg IV
	Anticonvulsivo: 1 - 4 mg / kg dividido en 3 a 4 dosis diarias
	Epilepsia: 0.5 - 1 mg/kg con incrementos de 5 - 10 mg hasta obtener efecto
	Preanestésico: 0.2 - 0.4 mg / kg IV
	Relajante muscular: 2 - 10 mg / perro / 8 h PO
	Tranquilizante: 1 - 1.5 mg / kg IV, 2 mg / kg IM, 5 mg / kg PO
Felinos	Estimulante del apetito: 1 mg / kg PO diario
	Antiepiléptico: 2.5 - 5 mg/kg cada 8 h
	Relajante muscular: 1.25 - 5 mg / gato / 8 h PO
	Sedación y premedicación: 0.1 - 0.25 mg / kg
	Tranquilizante: 1.5 mg/kg PO, 0.75 mg/kg IV
Equinos	Antiepiléptico: potrillos 0.05 - 0.15 mg/kg/IV, adultos 25 - 50 Dt/IV
	Estimulante de apetito: 0.02 mg/kg/IV
Bovinos	Sujeción: 0.4 mg/kg/IV
	Tranquilizante: 0.55 - 1 mg/kg/IM
Caprinos	Intoxicación: 0.8 mg/kg/IV
	Estimulante de apetito: 0.04 mg/kg/IV
Ovinos	Tranquilizante: 0.55 - 1.1 mg/kg/IM
Porcinos	Tranquilizante: 5.5 mg/kg IM
	Sedación: 7.5 mg/kg/IM
Conejos	Tranquilizante: 1 mg/kg IM, IV

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: estados epilépticos, para abolir las convulsiones inducidas por Ketamina en gatos, se utiliza como sustituto de Fenobarbital en animales que reaccionan de forma desfavorable a los barbitúricos, ante el tratamiento del *estatus epilepticus* o del paciente convulsivo. Como relajante muscular, preanestésico, antiespasmódico, facilita la monta de animales agresivos, estimulante del apetito, ansiolítico.

8. Reacciones adversas: con dosis altas puede desarrollarse ataxia transitoria, por la relajación muscular aumentada. Se bloquean los reflejos espinales. Ocurren complicaciones como trombosis

venosa y flebitis en el sitio de inyección. Se presenta dolor causado por la inyección IM y puede llegar a ocurrir una reacción inflamatoria temporal. Una sobredosis provoca depresión respiratoria y pérdida de reflejo de enderezamiento. La inyección IV rápida en animales pequeños o neonatos causa cardiotoxicosis secundaria. Con dosis sedantes en caballos provoca fasciculaciones musculares, debilidad y ataxia. Los gatos tienen cambios de comportamiento como irritabilidad y depresión.

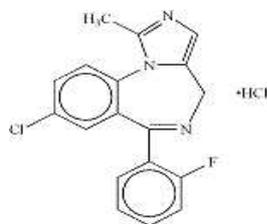
9. Contraindicaciones: en pacientes con posible glaucoma, seniles, gestación, insuficiencia hepática o renal severa.

10. Interacciones: potencializa efectos depresores de los anestésicos fijos como los barbitúricos, Propofol, Ketamina, así también de cualquier depresor del SNC como los analgésicos opioides y anestésicos inhalados. También se ha observado sinergia con: Cimetidina, Eritromicina, Ketoconazol y Digoxina quienes aumentan los efectos del diazepam deteriorando su oxidación, lo cual prolonga su vida media biológica, por lo que se retrasa su eliminación. Ejerce interacción de antagonismo con el Flumazenil y la Aminofilina. Químicamente es incompatible con la mayoría de los agentes inmovilizantes y no debe mezclarse con ellos en la misma jeringa ni en soluciones por vía intravenosa.

11. Forma farmacéutica: Valium ®, Kusil ®, Ortopsiq® (Fuentes, 1992; Litter, 1992; Caballero y Ahumada, 2002; Baldessarini, 2003; Ocampo *et al* 2004; Pawson y Forsyth, 2004; Vernau *et al* 2004; Trevor y Way, 2005; Lara, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

MIDAZOLAM

1. Nombre genérico: Midazolam.



2. Origen y química: es una imidazobenzodiazepina de acción corta, cuyo nombre químico es 8 - cloro - 6 - (2 - fluorofenil) - 1 metil - 4H - imidizo [1,5 - a] [1,4] hidroclicloridrato benzodiazepina. Tiene un pKa de 6.15

3. Acción farmacológica: tranquilizante, sedante, anticonvulsivo, miorelajante, ansiolítico, amnésico y preanestésico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- después de administrarse vía IM, se absorbe rápidamente y casi en su totalidad (hasta 91% de la dosis), donde su biodisponibilidad es aproximadamente del 90% después de la administración IM; por otra parte, por vía IV la sedación aparece en 3 - 5 min, dependiendo de la dosis utilizada o de la coadministración de narcóticos. Por PO sufre el efecto de primer paso. *Distribución.*- es muy liposoluble y se menciona que se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (94 - 97 %). Atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. *Biotransformación.*- se metaboliza en el hígado, principalmente por oxidación microsómica, siendo su metabolito más importante el α -hidroximidazolam, cuya actividad no es importante desde el punto de vista clínico por poseer una semivida muy corta. *Excreción.*- es eliminado por la orina principalmente, donde su vida media de eliminación es de 1 - 12 h.

5. Farmacodinamia: el Midazolam es un fármaco con una acción depresora corta sobre el SNC que posee propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y relajantes musculares; al respecto se describe que su mecanismo de acción involucra un aumento de la actividad subcortical (sistema límbico, tálamo e hipotálamo) del neurotransmisor inhibitor GABA. Es decir, interactúan con el receptor GABAérgico que le es propio, por lo que se le ha denominado receptor benzodiazepínico, cuya estimulación conduce al incremento en la conductancia al cloro en los canales iónicos, con la consecuente hiperpolarización de la neurona.

6. Posología: perros y gatos, como preanestésico la dosis es de 0.066 - 0.22 mg/kg ó bien de 0.3 - 0.5 mg/kg por vía IM o IV, con efectos de relajación muscular, ansiolítico y sedante. Por otro lado, la

dosis vía PO es de 0.5 - 0.75 mg/kg, donde el Midazolam se puede comportar como anticonvulsivante o ansiolítico.

7. Usos terapéuticos: es efectivo para la sedación y miorelajación preoperatoria, sedación consciente y amnesia en procedimientos diagnósticos e inducción de la anestesia general. Además como ya se indicó en ocasiones se emplea como anticonvulsivo.

8. Reacciones adversas: depresión respiratoria y sedación dependientes de la dosis. Se puede observar excitación o agresión cuando se administra solo. No tiene efectos cardiovasculares de importancia (moderado descenso del volumen sistólico y de la presión arterial media de un 15 - 20 % con grandes dosis). Su efecto dura de 15 - 45 min. De forma particular los Gatos pueden presentar ataxia, cambios de postura, agitación, excitación, decremento del apetito y depresión ligera de la frecuencia respiratoria. Por otra parte en el SNC el Midazolam reduce el metabolismo cerebral (CMRO₂) por disminución del consumo de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral (FSC), sin embargo este efecto es dependiente de la dosis.

9. Contraindicaciones: no utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o en shock. También se debe evitar uso en casos de Hipersensibilidad. El midazolam debe ser utilizado con cuidado y a dosis bajas cuando se asocia a fallo cardiaco agudo congestivo y/o fallo renal, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y en pacientes geriátricos y/o debilitados, por lo que el Midazolam nunca debería utilizarse sin tener disponible un equipo de monitorización, oxígeno, y reanimación, debido a la potencial depresión respiratoria, apnea y paro cardiopulmonar.

10. Interacciones: los barbitúricos y anestésicos inhalados potencializan la depresión respiratoria provocando apnea e hipoventilación. La combinación Fentanilo - Droperidol, Antihistamínicos, Opioides, Tranquilizantes, Barbitúricos, Anestésicos Disociativos u otros depresores del SNC, aumentan el riesgo del efecto sedante e hipnótico. Si se utiliza junto con meperidina causa hipotensión. Las concentraciones séricas pueden incrementarse con el uso de Cimetidina y Fluconazol. Los efectos sedantes del Midazolam son antagonizados parcialmente por la Teofilina, no obstante su antagónico específico es el Flumazenil. Por otro lado, la Eritromicina inhibe el metabolismo de este fármaco. Es compatible con solución salina, Ringer lactato y sulfato de atropina. Finalmente, como ya se indicó las sobredosis de benzodiazepinas se manifiestan por excesiva somnolencia, confusión, coma, hipotensión y depresión respiratoria que puede ser tratada con Flumazenil, quien esta considerado como un

antagonista competitivo de los receptores de las benzodiazepinas, éste se administra a dosis de 0.2 - 1 mg/kg vía IV lento hasta conseguir el nivel deseado de conciencia.

11. Forma farmacéutica: Dormicum ® (Mariño, 1997; Tennant, 2001; Caballero y Ahumada, 2002; Fuentes, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Hobbs *et al.*, 2006; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

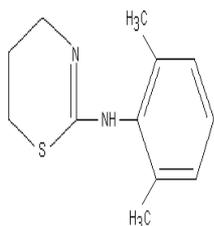
d) Agonistas α adrenérgicos.

Este grupo de fármacos recibe su nombre por su capacidad de estimular el receptor alfa 2 adrenérgico. El SNSi posee dos tipos de receptores que son denominados alfa (α) y beta (β), existiendo subtipos de cada uno de ellos. Los receptores α 2 tienen distintas ubicaciones en el aparato cardiovascular, respiratorio, renal y gastrointestinal, así como en el SNC. Estos receptores pertenecen a la familia de receptores de membrana asociados a proteína G, cuya activación conduce a la inhibición de la adenil ciclasa y a cambios en las conductancias del K^+ y Ca^{++} , que conducen a cambios en el voltaje transmembrana y en la excitabilidad neuronal (Caballero y Ahumada, 2002).

El primer compuesto de este grupo fue la Xilacina, que se ha utilizado durante muchos años como preanestésico y tranquilizante (Fuentes, 2002). Sin embargo, actualmente se han sintetizado más sedantes de este tipo, entre los cuales destacan la Romifidina, Dexmedetomidina, Medetomidina y Detomidina. Al igual que con los tranquilizantes anteriores, a continuación se presenta la descripción farmacológica de cada uno de ellos.

XILAZINA

1. Nombre genérico: Clorhidrato de Xilacina



2. Origen y Química: su nombre químico es clorhidrato de 5, 6-dihidro - 2 - (2, 6-xilidino) - (dimetil - fenilamina) - H - 1, 3 - tiacina. Es un cristal incoloro con sabor agrio, soluble en agua y estable en solución. Tiene un pH de 5.5.

3. Acción farmacológica: agonista α_2 adrenérgico, tranquilizante, sedante, que posee efectos analgésicos similares a la morfina, aunque de corta duración, también se ha descrito que produce relajación muscular.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar por vía IV o intramuscular (IM), se absorbe rápidamente. La absorción desde los sitios subcutáneos (SC) es muy variable y no se recomienda utilizar esta vía. También se ha administrado este fármaco por vía epidural. *Distribución.*- la Xilacina es liposoluble y por ello tiene amplia distribución corporal. Su acción comienza de 3 a 5 min después de la administración IV pero puede demorar 10 - 15 min en producir el efecto completo tras una administración IM. La biodisponibilidad tras la inyección IM es del 52 a 90% en perros. La duración del efecto va de 25 hasta 40 min en una dosis estándar de Xilacina. La analgesia persiste hasta por 15 - 30 min, la sedación es de al menos de 1 - 2 h. *Biotransformación.*- los α_2 adrenérgicos se metabolizan por monooxigenasas hepáticas. Los metabolitos hidroxilados son conjugados con glucorónido (excepto en gatos). *Excreción.*- la vía de eliminación es por la orina, sus metabolitos son excretados casi en un 90%, la vida media de eliminación es de 30 min hasta 2 hrs.

5. Farmacodinamia: estimula los receptores periféricos α_2 presinápticos, con lo que induce la inhibición de la secreción de noradrenalina que inhibe la transmisión de impulsos. También induce un estímulo vagal vía central; además de un efecto analgésico y sedante, esta última se debe a la depresión de las neuronas del *locus ceruleus*, que es una región del tronco encefálico inferior a través de la cual los impulsos se transmiten al proencéfalo y al sistema límbico. Ésta genera relajación muscular por inhibición de la transmisión intraneuronal de impulsos. Los receptores α_2 adrenérgicos están acoplados a la proteína G y vinculados al sistema del segundo mensajero AMPc. La activación del receptor α_2 inhibe a la adenilato ciclasa y de esta manera reduce los niveles de AMPc.

6. Posología: la dosis en perros es de 1.1 mg / kg por vía IV o de 1.1 - .2.2 mg / kg por vía IM o SC. La dosis máxima no debe rebasar los 3 mg / kg. Como sedante la dosis es de 0.6 mg / kg por vía IV o IM. Como preanestésico se utiliza de 0.5 - 1 mg / kg IV y de 1 - 2 mg / kg IM.

En el cuadro 31 se presenta la dosificación de la Xilazina en las demás especies domésticas.

Cuadro 31. Dosificación de Xilacina en diversas especies domésticas y silvestres.

Especie	Dosis y vía de administración
Equinos	0.8 - 1 mg/kg/IV o 2 mg/kg/IM Sedación y analgesia para cólico: 0.3 – 0.5 mg/kg IV
Bovinos	0.03 - 0.15 mg/kg/IV o 0.10 - 0.33 mg/kg/IM
Caprinos y Ovinos	0.05 - 0.10 mg/kg/IV
Conejos	5 mg/kg
Ratones	13 mg/kg
Hamster	8 - 10 mg/kg
Cerdo de Guinea	8 - 10 mg/kg

(Plumb, 2006)

7. Usos terapéuticos: para tranquilización, o bien para producir un estado de sedación profundo con períodos cortos de analgesia. Como preanestésico en diversos protocolos anestésicos e hipnóticos.

8. Reacciones adversas: en relación a este punto, los efectos colaterales se describen a continuación por aparatos y/o sistemas.

SNC: incremento o reducción de la temperatura corporal debido a que altera el centro termorregulador.

La hipotermia es el hallazgo de mayor relevancia en pequeños animales.

Cardiovascular: este tranquilizante ejerce efectos cardiovasculares pronunciados. La bradicardia es común y la FC suele reducirse en un 50% o más tras la administración de dosis sedantes. Este efecto se ha atribuido a una reducción central del estímulo simpático y por lo tanto, a predominio del tono vagal, además de ocasionar un bloqueo AV de primer grado hasta de tercer grado La bradicardia también se puede asociar con alteraciones del ritmo, como arritmias sinusales, bloqueos sinusales y bloqueos AV de primer, segundo y hasta de tercer grado. Los resultados sobre el tono y tensión arterial son complejos. La activación de los receptores α_1 y α_2 postsinápticos periféricos (los agonistas α_2 no

son específicos) conducen a la vasoconstricción. En cambio la activación de los receptores α_2 presinápticos centrales y periféricos tiende a causar vasodilatación porque reduce la liberación de noradrenalina (norepinefrina) y la actividad simpática.

El balance de estos efectos afecta la tensión arterial, al inicio se presenta una vasoconstricción que determina un período de hipertensión. La caída de la tensión arterial tiene lugar a medida que predominan los efectos centrales. La extensión del periodo de hipertensión es variable ya que depende del tipo de agonista α que se utilice, la dosis y la vía de administración.

A pesar de producir efectos depresores del miocardio directos leves, los agonistas α_2 causan una reducción marcada del volumen por minuto como consecuencia de la bradicardia y el aumento de la poscarga, esto se asocia con la tendencia al incremento de la presión venosa central.

Respiratorios: en dosis altas se puede producir depresión respiratoria moderada, los perros braquicefálicos son más susceptibles a desarrollar disnea. La frecuencia respiratoria tiende a caer pero este efecto es contrarrestado por un incremento compensatorio del volumen corriente y los cambios generales en los gases en sangre arterial. Se ha reportado la presencia de edema pulmonar agudo, aunque con baja frecuencia.

Gastrointestinales: en perros y gatos disminuye la presión del esfínter esofagogástrico provocando reflujo y vómito. Se reduce en general la motilidad intestinal y prolongan el tiempo de tránsito intestinal por bloqueo de la liberación de acetilcolina a partir de los plexos de Auerbach. También pueden producir reducción de las secreciones salivales y gástricas. En general estas son reacciones que se presentan en todas las especies, sin embargo, de forma particular en rumiantes puede inducir atonía ruminal y partos prematuros, mientras que en caballos se puede observar protusión del pene.

Endócrinos: los agonistas alfa 2 reducen la liberación de insulina y de hormona antidiurética (ADH). En el primer caso, el efecto esta mediado por receptores alfa 2 ubicados en las células beta del páncreas, lo que determina la hiperglicemia y la glucosuria. También se han informado de alteraciones transitorias en los niveles séricos de la hormona del crecimiento, testosterona, prolactina y FSH.

Sobre la gestación: en general los agonistas alfa 2 pueden modificar la contractibilidad uterina, ya que por un lado las dosis bajas reducen la actividad eléctrica uterina, mientras que las dosis altas producen un efecto estimulante de forma transitoria, por lo que no es recomendable administrar este fármaco durante la gestación.

9. Contraindicaciones: enfermedad miocárdica, arritmias ventriculares, hipotensión y shock, enfermedad respiratoria, insuficiencia hepática y/o renal, diabetes mellitus, paciente enfermo y/o

debilitado, dilatación y vólvulo gástrico, así como gestantes y aquellos con esplenomegalia preexistente.

10. Interacciones: este fármaco causa un efecto depresor aditivo al combinarse con tranquilizantes y barbitúricos. Se puede combinar en la misma jeringa con Acepromacina, Butorfanol, Buprenorfina, Hidrato de Cloral y Meperidina. El empleo de este medicamento combinado con Adrenalina, Epinefrina y Halotano puede producir arritmias ventriculares. La Xilacina tiene acción sinérgica con los analgésicos opioides. La utilización de estas combinaciones permite reducir la dosis de la Xilacina sin comprometer la calidad de la sedación. Éste fármaco disminuye en gran medida la dosis requerida de anestésicos inhalados y fijos, además tiende a reducir la velocidad de circulación, por lo tanto cuando la premedicación contiene este fármaco el fármaco empleado en la inducción se debe de administrar en forma lenta y con una reducción sustancial de la dosis. Por otra parte, los anticolinérgicos como la Atropina y el Glicopirrolato se han recomendado como prevención y tratamiento de las bradicardias inducidas por agonistas α_2 . Sin embargo, esta indicación debe de ser considerada ya que ambos fármacos tienden a acusar taquicardia y a prolongar la fase de hipertensión, lo cual reduce aún más el volumen por minuto. Algunos autores sugieren que un tratamiento más apropiado para la bradicardia grave es la utilización de antagonistas específicos de los receptores α_2 , como la Yohimibina en proporción de 0.1 - 0.2 mg / kg o bien con Tolazolina en dosis de 0.5 - 1 mg/kg. Actualmente en México es posible contar con otro antagonista de receptores α_2 adrenergico cuyo nombre es Atipamezol y que se dosifica a razón de 0.2 mg/kg vía IV. Sin embargo, se han hecho estudios en relación a fármacos con antagonismo fisiológico ejemplo de ello es el Clorhidrato de Naloxona quien logra disminuir la vida media de la Xilazina además de revertir los bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado, por lo que se ha convertido en otra opción terapéutica. Finalmente, el Doxopram se ha usado con éxito en el reestablecimiento de la función pulmonar.

11. Forma farmacéutica: Rompum ®, Procin ® y Xilavet ® (Caballero y Ahumada, 2002; Enríquez, 2003; Pawson, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Ibancovich y García 2006; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Miranda, 2007; PLM, 2007).

ROMIFIDINA

Es un sedante para su uso en perros, gatos y caballos, que logra su efecto por el mismo mecanismo de acción que la Xilazina. Este fármaco tiene las siguientes indicaciones:

- Permite la contención, facilitando el manejo, la realización de exámenes clínicos, intervenciones quirúrgicas menores y manipulaciones.
- Agente de premedicación antes de la inducción de la anestesia general.
- Para sedación profunda y obtención de analgesia en perros, se debe usar en combinación con opioides sintéticos como el Butorfanol o el Fentanilo.
- En caballos, para facilitar el manejo, transporte, examen físico, tratamiento y cirugías menores, así como inductor de la anestesia inhalada (Ruiz y Hernández, 2005).

La dosificación de este fármaco en las especies que se han citado, son las siguientes:

- Sedación en perros: el rango de dosificación de la Romifidina va de 40 - 120 mcg/kg
- Premedicación anestésica: la dosis a emplear como pre-anestésico es la misma que en los casos de sedación, la cual proporciona una respuesta dependiente de la dosis. La selección deberá estar de acuerdo al estado que presenta el paciente así como el tipo de anestésico que se va a emplear (cuadro 32).
- Debe inducirse la anestesia aproximadamente 10 minutos después de la administración intravenosa, y de 10 a 15 minutos después de la administración subcutánea o intramuscular (Virbac, 2009).

Cuadro 32. Protocolos anestésicos sugeridos para el uso de romifidina en perros.

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Propósito
Romifidina	40 - 120 mcg/kg	IV	Premedicación
Ketamina	5 - 7 mg/kg	IV	Inducción
Ketamina	3 - 5 mg/kg	IV	Prolongación
Tiletamina - Zolacepam	1 - 2 mg/kg	IM, IV	Sedación de 15 minutos promedio
Tiletamina - Zolacepam	2 - 5 mg/kg	IM, IV	Anestesia general

(Virbac, 2009)

Ahora bien, en gatos también se puede usar este fármaco, no obstante éste se debe administrar únicamente por vía intravenosa ó intramuscular. Así se establecen los siguientes usos y dosificaciones:

- En casos de sedación, el rango de dosificación de la Romifidina va de 200 - 400 mcg/kg.
- Premedicación anestésica: misma dosis y de 10 - 15 minutos antes de la inyección intramuscular de ketamina (10 mg/kg). Esta mezcla proporciona una anestesia quirúrgica durante un período de hasta 30 minutos. En este sentido, en gatos se ha observado que puede administrarse una dosis de como máximo el 50% de las dosis iniciales de romifidina y ketamina para prolongar la anestesia.
- Cuando se va a combinar con Tiletamina - zolacepam, se usan 2.5 - 5 mg/kg IM o bien 2 - 3 mg/kg IV, con la dosis ya citada de romifidina y que en conjunto proporcionará una vida media de 15 - 30 minutos de sedación o anestesia general, según sea la dosificación (Virbac, 2009).

Por otro lado, en caballos las dosis son las siguientes:

- Sedación ligera; 0.04 mg/kg
- Sedación profunda y preanestesia; 0.08 mg/kg
- Sedación profunda prolongada; 0.12 mg/kg (Ruiz y Hernández, 2005).

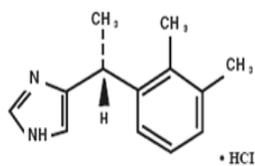
En términos generales, las contraindicaciones, interacciones y efectos adversos son los mismos que ya fueron mencionados en la descripción del Clorhidrato de Xilazina (Ruiz y Hernández, 2005).

En caso de emergencia anestésica, los efectos de este fármaco pueden ser revertidos usando un antagonista α_2 como el atipamezol (dosis sugerida: gatos 400 mcg/kg; perros 200 mcg/kg).

Forma Farmacéutica: Romidys ®, Equised ®, Sedivet ® (PLM, 2007)

DEXMEDETOMIDINA

1. Nombre Genérico: Dexmedetomidina



2. Origen y química: es un derivado imidazólico, con una alta afinidad por el receptor α_2 adrenérgico, siendo un potente agonista sobre él, siendo su nombre químico (+) - 4 - (S) - [1 - (2,3 - dimetilfenil) etil] imidazol monoclorhidrato.

3. Acción farmacológica: posee propiedades simpaticolíticas, sedantes, hipnóticas, analgésicas y tranquilizantes, así también disminuye los requerimientos de otros anestésicos y la liberación de catecolaminas.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra vía SC o IM siendo rápidamente absorbida por estas vías. También se administra vía IV. *Distribución.*-se difunde rápidamente en el organismo y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. En perros tras una dosis IM de 50 mcg/kg se alcanza una concentración máxima en plasma de aproximadamente 12 ng/ml tras 0.6 h. La biodisponibilidad de la dexmedetomidina es del 60 % y el volumen aparente de distribución (Vd) es de 0.9 L/kg. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 40 a 50 min. En gatos la concentración máxima en plasma se alcanza en aproximadamente 0.24 h tras la administración intramuscular. Tras una dosis intramuscular de 40 mcg/kg y la concentración máxima es de 17 ng/ml. *Biotransformación.*- los principales procesos de biotransformación en perros son la hidroxilación, la conjugación con ácido glucurónico y la N-metilación hepática. Todos los metabolitos conocidos carecen de actividad farmacológica. Mientras que en el gato se producen por hidroxilación hepática. *Excreción.*- los metabolitos se eliminan sobre todo en la orina y en menor medida en las heces. La dexmedetomidina tiene un aclaramiento elevado y

su eliminación depende del flujo sanguíneo hepático. Por otra parte, en el gato los metabolitos se excretan sobre todo en la orina (51 % de la dosis) e igualmente en las heces.

5. Farmacodinamia: es un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos. Funciona inhibiendo la liberación de la noradrenalina de las neuronas noradrenérgicas de las células nerviosas en el organismo. Los neurotransmisores son productos químicos que permiten que las células nerviosas se comuniquen entre sí. Dado que la noradrenalina participa en el mantenimiento del estado de alerta y excitación, al reducir su liberación disminuye el nivel de conciencia, incluida la sensación de dolor. La dexmedetomidina está estrechamente relacionada con otra sustancia utilizada para sedar animales, la medetomidina, que se ha utilizado en medicamentos veterinarios durante muchos años.

6. Posología: en el caso de los perros se recomiendan $375 \mu\text{g}/\text{m}^2$ IV o bien $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ IM cuando se utiliza la dexmedetomidina como único agente de sedación y analgesia. Cuando se administra junto con butorfanol ($0,1 \text{ mg}/\text{kg}$) la dosis IM es de $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$. La dosis de medicación previa de la dexmedetomidina es de 125 a $375 \mu\text{g}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrados 20 minutos antes de la inducción en procedimientos que requieran anestesia. Para el caso de los gatos se recomienda: $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ IM. Cuando se utiliza la dexmedetomidina como medicación previa en gatos, se utiliza la misma dosis. Diez minutos después de la medicación previa, la anestesia puede inducirse mediante la administración intramuscular de una dosis de 5 mg de ketamina/kg. La duración y profundidad de la sedación, así como de la analgesia dependen de la dosis utilizada.

7. Usos terapéuticos: procedimientos y exploraciones no invasivas con grado de dolor de ligero a moderado que requieran inmovilización, sedación y analgesia en perros y gatos. Medicación previa en gatos antes de la inducción y el mantenimiento de una anestesia general con ketamina. Sedación y analgesia profundas en perros, con el uso concomitante de butorfanol, para procedimientos médicos y cirugía menor. Medicación previa en perros antes de la inducción y el mantenimiento de una anestesia general.

8. Reacciones adversas: depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, sequedad de boca e hiperglucemia. También se han detectado casos de arritmias ventriculares y bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado. Así mismo, también se ha observado disminución de la temperatura, palidez de mucosas, que en su caso por el nivel de oxigenación del paciente puede llegar a una cianosis. Se han detectado casos aislados de edema pulmonar y al igual que la xilacina pueden

aparecer vómitos a los 5 - 10 minutos de la inyección, sin embargo algunos perros y gatos pueden vomitar también en el momento de la recuperación. Durante la sedación, pueden producirse temblores musculares, además de que existe el riesgo de que el paciente presente opacidades corneales.

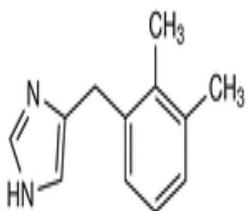
9. Contraindicaciones: no usarse en lactancia o gestación, perros y gatos con problemas hepáticos, cardiovasculares o respiratorios preexistentes.

10. Interacciones: existen respuestas de potencialización con opioides, barbitúricos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos disociativos, propofol, etomidato, propanidido, antihistamínicos y cualquier depresor del SNC. También debe evitarse el uso conjunto de glucosa, adrenalina y de cualquier agente hiperglucemiante. Por otro lado, el atipamezol y la yohimibina antagonizan de forma competitiva el efecto de este fármaco en las dosis ya citadas.

11. Forma farmacéutica: Dexdomitor® (Mato *et al.*, 2002; Evers y Crowder, 2003; Hoffman, 2005; Leppänen *et al.*, 2006).

DETOMIDINA

1. Nombre genérico: Detomidina.



2. Origen y química: agonista α_2 adrenérgico, que se encuentra en forma diluida, ya que entre sus propiedades físico - químicas se ha descrito que es soluble al agua.

3. Acción farmacológica: se utiliza como analgésico y sedante en caballos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar por vía IV o intramuscular (IM), a partir de donde se absorbe rápidamente. La absorción desde los sitios subcutáneos (SC) es muy variable y no se recomienda utilizar esta vía. *Distribución.*- es un fármaco liposoluble y por ello tiene amplia distribución corporal. Su acción comienza de 3 a 5 minutos después de la administración IV pero puede demorar 10 - 15 minutos en producir el efecto completo tras una administración IM. La biodisponibilidad tras la inyección IM es del 52 a 90 % en perros. La duración del efecto va de 25 hasta 40 min en una dosis estándar. La analgesia persiste hasta por 15 - 30 minutos, mientras que la sedación es de al menos de 1 - 2 h. *Biotransformación.*- los α_2 adrenérgicos se metabolizan por

monooxigenasas hepáticas. Los metabolitos hidroxilados son conjugados con glucorónido (excepto en gatos). *Excreción.*- la vía de eliminación es por la orina, donde sus metabolitos son excretados casi en un 90 %.

5. Farmacodinamia: tiene efectos adrenérgicos α_1 y α_2 , de modo que al inicio eleva la presión arterial y luego la reduce por debajo de la basal, debido a una estimulación vagal y al efecto persistente tipo α_2 en el SNC.

6. Posología: se presenta en el siguiente cuadro.

Cuadro 33. Dosificación de diferentes especies.

Especie	Dosis y vía de administración
Equinos	40 mcg/kg/IV, como sedante y analgésico de 0.2 - 0.4 mg/kg/IV, IM
Bovinos	30 - 60 mcg/kg/IV, IM
Perros	28 - 80 mcg/kg/IV lenta

(Caballero y Ahumada, 2002; Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: proporcionar sedación y analgesia en los caballos en numerosas prácticas diarias (exámenes rectales y ginecológicos, rayos-X, tratamientos dolorosos como sondeos digestivos, herrajes, intervenciones quirúrgicas menores como tratamiento de heridas, tratamientos odontológicos, o bien, de tendones) así como también se utiliza en pre-medicación antes de una anestesia ya sea inyectable o inhalatoria.

8. Reacciones adversas: induce descenso del volumen corriente y la presión arterial de oxígeno; en caballos puede presentarse relajación de los ollares y de los músculos laríngeos, lo que da lugar a un ruido respiratorio peculiar y decremento de la eliminación de moco por el aparato mucociliar. En perros induce arritmias que en ocasiones son intensas, al respecto, inicialmente provoca aumento de la presión arterial seguido de bradicardia y bloqueo cardiaco. En general, la Detomidina induce bradicardia refleja y a menudo se acompaña de bloqueo aurículoventricular, como sucede con la Xilazina. En equinos puede llegar a inducir hipotensión intensa e insuficiencia cardiaca aguda cuando existe un defecto de conducción grave, prolapso de pene, sudoración profusa, hipersensibilidad cutánea. Por otra parte, en el gato (más que en otras especies) provoca descenso en la hormona adrenocorticotropa; inhiben la liberación de la insulina, por lo que producen hiperglucemia (hay que

tenerlo en cuenta en pacientes diabéticos); disminuyen la actividad simpático – adrenal al disminuir las catecolaminas circulantes; también aumentan los niveles de la hormona del crecimiento. También se ha observado que la producción de orina aumenta, ya que se inhibe la liberación de la hormona antidiurética.

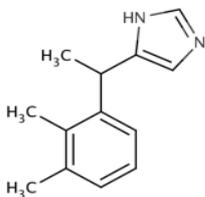
9. Contraindicaciones: no usar en combinación con butorfanol en caballos que padecen cólicos. Así también, esta contraindicada en pacientes con bloqueo cardiaco, insuficiencia coronaria, enfermedades cerebrovasculares o respiratorias e insuficiencia renal

10. Interacciones: la dosificación de sulfonamidas con trimetoprim resulta letal debido a que produce arritmias. Al igual que la Xilazina posee los mismos antagonistas.

11. Forma farmacéutica: Domosedán ® (Caballero y Ahumada, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

MEDETOMIDINA

1. Nombre genérico: Medetomidina.



2. Origen y química: agonista α_2 adrenérgico, que se encuentra en forma de solución y es hidrosoluble. Químicamente es el Clorhidrato de (\pm) - 4 - [1 - (2, 3dimetilfenil) - etio] - 1 - H - imidazol - monohidrocloruro.

3. Acción farmacológica: se utiliza como analgésico, sedante y relajante muscular.

4. Farmacocinética: similar a la Detomidina.

5. Farmacodinamia: Actúa sobre receptores adrenérgicos α_1 . Provoca depresión del SNC (sedación), disminución de secreciones GI, vasoconstricción, bradicardia, depresión respiratoria, diuresis, hipotermia, analgesia, excelente relajación muscular, cianosis. Una diferencia importante es que este fármaco puede actuar como ansiolítico.

6. Posología: se presenta en el siguiente cuadro.

Cuadro 34. Dosificación de diferentes especies.

Especie	Dosis y vía de administración
Perros	Sedante y analgésico: 750 mcg/m ² /IV o 1 mg/m ² /IM
Conejos, Ratas	20 - 40 mcg/kg/IV
Gatos	80 mcg/kg/IM
Cerdos	30 - 80 mcg/kg/IM

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: similares a la Detomidina y Xilazina.

8. Reacciones adversas: produce bradicardia, bloqueos atrioventriculares, decremento de la respiración, hipotermia, diuresis, vómito, hiperglucemia y dolor en el sitio de inyección. Ocasionalmente produce sedación profunda y prolongada o bien excitación contraria a lo esperado, además de hipersensibilidad, apnea y muerte debida a fallas en circulación sanguínea, asimismo también reduce el volumen respiratorio corriente.

9. Contraindicaciones: en perros con insuficiencia cardiaca, trastornos respiratorios, insuficiencia hepática o renal, pacientes en choque, debilitados o con estrés por calor o frío, además de los animales fatigados. Es de empleo delicado en animales muy jóvenes o geriátricos. No se recomienda administrar en gestantes o pies de cría.

10. Interacciones: junto con fentanilo, butorfanol se potencia en grado notable la sedación y la analgesia. La administración de atropina o glucopirrolato produce taquicardia e hipertensión, por lo que no se recomienda su uso. Al igual que los anteriores alfa 2 adrnérgicos, posee los mismos antagonistas.

11. Forma farmacéutica: Domtor ® (Caballero y Ahumada, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

6.21 Anticonvulsivos.

En el año 3000 aC., los médicos egipcios realizaban trepanaciones con la finalidad de aliviar a pacientes con problemas convulsivos. De esta manera, en el Código de Hamurabi (año 2080 aC.) se cita la epilepsia y en el año 400 aC., Hipócrates la nombra en su libro como *Morbus divinus* y se le considera como una enfermedad sagrada. Según la interpretación de Barquín hace referencia a las creencias de los aztecas y menciona en su libro que “muchas trepanaciones debieron haber tenido lugar, en caso de que la hipertensión intracraneal hiciera intolerable el dolor de cabeza del paciente, siendo muy posible que al realizar la trepanación, al mismo tiempo hubieran mejorado las condiciones hipertensivas y por lo tanto, los pacientes disfrutaban de alivio temporal” (Lara, 2006).

Sin embargo, tuvieron que pasar miles de años para que la neurología veterinaria tuviera reconocimiento científico. Hoy en día, las enfermedades convulsivas, en la clínica de las pequeñas especies, son un problema al que se enfrenta con bastante frecuencia el MVZ (Lara, 2006).

La siguiente descripción de la fisiopatología y clasificación de las convulsiones fue obtenida a partir del documento publicado por Lara (2006) y que es una transcripción del texto correspondiente al módulo de Neurología en el Diplomado a distancia de perros y gatos en medicina, cirugía y zootecnia de pequeñas especies de la FMVZ de la UNAM:

Los términos ataque, epilepsia, ictus, acceso, convulsión, paroxismo o crisis, se han usado como sinónimo para describir una alteración estereotipada del comportamiento, resultante de una función anormal y paroxística en el cerebro. Así por definición, una convulsión es una contracción violenta involuntaria de los músculos voluntarios que determina movimientos irregulares localizados en uno o varios grupos musculares, o generalizada a todo el cuerpo.

De esta manera, algunos neurólogos veterinarios prefieren usar el término convulsión para referirse a una alteración transitoria que padece el animal, por ejemplo, intoxicaciones, fiebre, o hipoglucemia y que le produce estas crisis, pero que cuando se resuelven estas causas, ya no convulsiona; mientras que la palabra epilepsia la utilizan para referirse a un paciente que padece convulsiones (epilepsia secundaria o adquirida) debidas a un trastorno como tumor intracraneal,

hidrocefalia, cicatriz en el cerebro, cisticercos, cambios bioquímicos en el microambiente de las neuronas, entre otras; o para referirse a un individuo que convulsiona sin causa aparente o detectable (epilepsia primaria, verdadera o idiopática), que va a seguir presentando crisis y que requiere de terapia anticonvulsiva, en ocasiones durante toda su vida.

Por tal motivo es de gran importancia conocer los mecanismos fisiopatológicos que producen las convulsiones. Con respecto a lo anterior, no se conoce con exactitud el origen de las convulsiones, pero se sabe que son resultado de una despolarización neuronal sincrónica, a lo que se ha llamado disritmia cerebral paroxística y que conduce a alteración en la excitabilidad de las neuronas.

Fisiológicamente las neuronas se mantienen en un estado de excitabilidad gracias a un gradiente de concentración de iones de Na^+ a través de la membrana de la célula nerviosa, lo cual se conoce como potencial de membrana en reposo (PMR). Este gradiente se mantiene a menos 70mV, debido al transporte activo de la llamada “bomba de sodio” (la enzima adenocintrifosfatasa unida al Na^+ y al K^+ , los canales iónicos de la membrana (transporte pasivo) y al gradiente electroquímico. De esta forma, en términos sencillos, la generación y conducción de cambios en el PMR, es la base de la función neuronal.

Si el PMR aumenta a menos 80mV, la neurona se hiperpolariza y se hace refractaria a estímulos posteriores, si el PMR disminuye a menos 60mV, este se dispara repentinamente hasta más 35mV, aumentando con ello la excitabilidad de la neurona y produciendo así la despolarización de la membrana a lo largo del axón. A este fenómeno se le conoce como potencial de acción (PA) y se continúa hacia la terminación del nervio que contiene vesículas con sustancias neurotransmisoras.

El fenómeno básico durante una convulsión es un período de despolarización prolongada llamada “disritmia paroxística” que se inicia en un foco epileptogénico en el cerebro, que no se disemina en caso de convulsiones parciales o que se dispersa en toda la corteza cerebral en caso de convulsiones generalizadas.

En un individuo normal los niveles de excitabilidad neuronal están regulados por un balance entre la actividad de los neurotransmisores excitatorios como la acetil colina, glutamato y serotonina e inhibitorios como el ácido gamma aminobutírico (GABA), taurina y norepinefrina. Si el balance se altera a favor de la excitabilidad (despolarización), existe el potencial para que se desarrolle una convulsión.

Clasificación de las convulsiones.

En medicina veterinaria se ha propuesto una gran variedad de clasificaciones, la mayoría de ellas basada en la Clasificación Internacional de Epilepsia en Humanos, aunque con algunas modificaciones (Lara, 2006).

Una de las clasificaciones aceptadas las divide de acuerdo a la manifestación de los cuadros convulsivos en:

1) Convulsiones parciales o focales

a) Motoras parciales simples

No se generalizan, tienen un foco convulsivo o epileptogénico en alguna región del cerebro que desencadena un cuadro convulsivo determinado, en el que las manifestaciones dependerán del área afectada. Los animales pueden girar la cabeza o el cuerpo, tener movimientos tónico – clónicos en un miembro o en ambos miembros de un mismo lado, o bien también puede estar caracterizado por movimientos que afectan solamente un grupo muscular. En ocasiones el animal presenta movimientos involuntarios de la pierna derecha y el foco de la lesión se localiza en la corteza cerebral izquierda.

b) Motoras parciales con generalización secundaria

Tienen su origen en un foco o en una serie de focos de lesión en la zona motora cortical, el cual tiende a distribuirse rápidamente hacia zonas adyacentes. Durante el inicio de la crisis convulsiva, el animal puede mostrar signos clínicos de una lesión localizada que dura unos cuantos segundos, antes

de que caiga al piso y manifieste una crisis generalizada, que puede ir desde unos segundos hasta minutos.

c) Crisis psicomotoras

También llamadas “epilepsia del lóbulo temporal o del sistema límbico”, tienen su foco epileptogénico en áreas no motoras del cerebro como por ejemplo, el área visual, áreas parietales o estructuras que forman el sistema límbico. Los animales con este tipo de convulsión presentan comportamiento inadecuado, muchas veces no sólo se limita a un acceso de furia y agresión, pueden correr en forma incontrolada, aullar, tener momentos de ceguera, salivar en exceso, tener alucinaciones como cazar moscas; a veces se observa actividad visceral secundaria a la estimulación límbica, se presenta consumo voraz de alimento, micción y defecación.

2) Convulsiones generalizadas

a) Ausencias (pequeño mal, con o sin actividad motora)

Son ataques breves, recurrentes, con pérdida de conciencia, algunas veces con manifestación autónoma o motora ligera y que sólo duran unos segundos. Este tipo de convulsiones no son comunes en animales.

b) Tonicoclónicas (gran mal, motoras principales)

Se presentan con mayor frecuencia en perros y gatos, pueden originarse en la corteza cerebral, tálamo, tallo encefálico. Hay pérdida de conciencia, tono extensor de los miembros y opistótonos, seguido de una fase clónica en la que se observan movimientos de carrera en los miembros. La actividad visceral incluye micción, defecación, dilatación pupilar, salivación y a veces piloerección.

En este tipo de convulsiones la mayoría de las veces se pueden identificar tres fases, que Lara (2006) describe de la siguiente forma:

- Pre – ictus: se producen cambios conductuales como inquietud, ansiedad, los animales tratan de llamar la atención de su propietario o huyen de él y se esconden. Esta fase dura unos cuantos minutos, pero a veces algunos perros muestran estos signos por horas o inclusive días antes de que se presente la convulsión.
- Ictus: tiene una duración de 1 a 6 minutos y se caracteriza por la presentación repentina de pérdida de la conciencia, caída del animal al suelo, actividad motora tonicoclónica y actividad visceral.
- Post – ictus: dura unos cuantos segundos, aunque a veces se prolonga por horas o días. Se observan signos como confusión, ansiedad, ceguera, desorientación, letargia, falta de reconocimiento del propietario, apetito o ingestión voraz de agua.

Algunos autores han clasificado las causas de convulsiones de acuerdo a su origen en extracraneales, intracraneales e idiopáticas, por lo que a continuación se hace una breve descripción de cada una de ellas.

Causas extracraneales.

Hipoglucemia: el cerebro depende en gran parte de la oxidación de la glucosa para la obtención de energía, ya que no tiene almacen de glucógeno disponible; además, la glucosa tiene la capacidad de entrar a la célula nerviosa principalmente por difusión más que por un proceso dependiente de insulina; por lo tanto, la concentración sérica de glucosa es de gran importancia para el cerebro, lo cual explica por que los signos de hipoglucemia se relacionan con disfunción del sistema nervioso. Al respecto, los signos que se observan son; fasciculaciones de la cara, debilidad generalizada de los miembros, contracciones musculares, incoordinación, ceguera amaurótica, convulsiones generalizadas (Lara, 2006).

Hipocalcemia: se puede producir por una gran variedad de causas; entre las más comunes se encuentra la eclampsia puerperal, insuficiencia renal crónica y aguda, hipoparatiroidismo, pancreatitis aguda e hipovitaminosis D (Lara, 2006).

Hipoxia: las causas más comunes son anemia, enfermedades cardiovasculares o pulmonares, ventilación inadecuada durante la anestesia, arresto cardiaco e intoxicación con monóxido de carbono (Lara, 2006).

Hipercalcemia: ocurre en insuficiencia adrenocortical o puede desarrollarse después de suspender un tratamiento prolongado con esteroides. Se pueden presentar signos como debilidad, parálisis y convulsiones, además de alteraciones cardiacas importantes como arritmias e insuficiencia cardiaca (Lara, 2006).

Enfermedad hepática: pueden producir convulsiones cuando se ocasionan insuficiencia hepática y acumulación de sustancias tóxicas en la sangre portal, las cuales llegan al cerebro produciendo encefalopatía hepática. La acumulación de sustancias tóxicas se puede deber a una comunicación portosistémica congénita o adquirida, a un daño no funcional o bien a una deficiencia enzimática (Lara, 2006).

Enfermedad renal: los animales pueden presentar demencia, delirio, convulsiones y coma por encefalitis urémica (Lara, 2006).

Causas intracraneales.

Hidrocefalia: puede deberse a infecciones intrauterinas, problemas virales, consanguinidad, estrés severo, fármacos teratogénicos, toxoplasmosis y posiblemente micoplasmosis. Los signos clínicos incluyen aumento de tamaño de la cabeza, frente prominente, estrabismo divergentes, atrofia cerebral, depresión, convulsiones, retraso mental, deficiencias visuales y alteraciones motoras (Lara, 2006).

Lisencefalia: es la disminución o ausencia de giros y surcos en la masa encefálica, lo cual produce una corteza con apariencia lisa. Los signos clínicos relacionados son; trastornos conductuales, visuales y convulsiones (Lara, 2006).

Trastornos lisosómicos de almacenamiento: se producen por defectos de las enzimas de los lisosomas de las células del sistema nervioso, alterando con ello el proceso metabólico de la degradación de lípidos, glucoproteínas, glucógeno o mucopolisacáridos (Lara, 2006).

Encefalitis: por virus del moquillo canino es la causa más común de convulsiones generalizadas, pero la actividad motora es notoria por el proceso de masticación y salivación. La toxoplasmosis y la criptococosis también pueden ser causa de encefalitis o meningoencefalitis (Lara, 2006).

Traumatismo craneoencefálico: se puede producir por una serie de lesiones como fracturas del cráneo, hemorragia intracraneal, edema cerebral. Las convulsiones se presentan al momento del daño inicial, pero también es frecuente que los animales convulsionen semanas o meses después, debido a la formación de una cicatriz, la cual puede actuar como foco epileptogénico (Lara, 2006).

Intoxicaciones: una serie de convulsiones (*status epilepticus*) de presentación repentina que no cesan de manera espontánea, casi siempre sugiere un cuadro de intoxicación, por ejemplo estricnina, insecticidas elaborados a base de hidrocarburos clorinados, organofosforados, carbamatos (como el propoxur), entre otros (Lara, 2006).

Epilepsia idiopática.

Es un síndrome caracterizado por episodios convulsivos repetidos, sin una causa clínica o patológica demostrable. Las convulsiones pueden ser resultado de un defecto bioquímico en las neuronas de áreas corticales o subcorticales, lo cual produce descargas espontáneas; se presentan entre el primer y el quinto año de edad, su duración es de uno a dos minutos y son convulsiones motoras de tipo gran mal, por lo general se pueden distinguir tres etapas, que de acuerdo con Lara (2006), son las siguientes:

Status Epilepticus.

Es una condición en la que la presentación de las convulsiones es continua, sin fase de recuperación entre ellas. La muerte se debe a la combinación de hipertemia, colapso circulatorio, acidosis e hipoxia, causadas por el trabajo muscular excesivo y la respiración insuficiente durante la crisis (Lara, 2006).

Entre las principales acciones que se han descrito en la literatura y que el MVZ debe tener en cuenta para el manejo del status epilepticus, se encuentran las siguientes:

- 1) Asegurarse de que el tracto respiratorio del paciente no este obstruido.
- 2) Colocar un catéter intravenoso para la administración de líquidos y electrolitos.
- 3) Tomar muestras de sangre para hemograma, niveles séricos de glucosa y Ca^{++} .
- 4) Administrar dextrosa al 50 % por vía intravenosa (2 a 25 ml) en forma de bolo.
- 5) Si se sospecha de hipocalcemia como en eclampsia, administrar lentamente de 5 a 10 ml de gluconato de Ca^{++} al 10 – 20 %.
- 6) Administrar el fármaco anticonvulsivo por vía intravenosa (diazepam, fenobarbital o barbitúricos).
- 7) La hipertermia se debe manejar con baños de agua fría.
- 8) En el caso de pacientes epilépticos, se instituye la terapia anticonvulsiva por vía oral, tan pronto como el animal pueda comer.
- 9) La administración de corticosteroides por vía intravenosa (dexametasona 1 – 2 mg/kg) ayuda a estabilizar lisosomas y previene la liberación de catecolaminas (Lara, 2006).

Los anticonvulsivos má utilizados en medicina veterinaria son el Fenobarbital sódico (el cual ya fue descrito en el capítulo de barbitúricos), la combinación de este último con bromuro de potasio, o bien, el uso de benzodiazepinas como el diazepam (desarrollado en el apartado de tranquilizantes) y clonacepam. Sin embargo, existen otros fármacos como la primidona, fenitoína, ácido valproico (valproato de sodio) y gabapentina, que también se pueden usar como anticonvulsivos en pequeñas especies (Ruiz y Hernández, 2005). Por lo que, a continuación se hace la descripción farmacológica de estos fármacos, recordando que el fenobarbital y diazepam ya fueron descritos.

BROMURO DE POTASIO

- 1. Nombre genérico:** Bromuro de potasio.
- 2. Origen y química:** se encuentra como polvo cristalino ó cristales cúbicos, inodoros, blancos.
- 3. Acción farmacológica:** anticonvulsivo y sedante, de hecho en la actualidad se utiliza como adyuvante del tratamiento del paciente convulsivo conjuntamente con Fenobarbital, sobre todo en aquellos perros con epilepsia refractaria al uso de barbitúricos de larga acción.
- 4. Farmacocinética:** *Absorción.*- se administra por PO y se absorbe en el intestino delgado, alcanzando su absorción máxima 1.5 h después de su administración. *Distribución.*- el tiempo de vida media en perros puede ser hasta de 24 días, mientras que en los gatos es de 10 días. Las concentraciones en el estado estacionario no se alcanzan hasta después de 3 - 6 meses. Este fármaco se distribuye en el fluido extracelular, por lo que no se une a proteínas plasmáticas e ingresa sin dificultad al líquido cefalorraquídeo. *Biotransformación.*- no tiene metabolismo hepático, por lo que el Bromuro de potasio no afecta a las enzimas hepáticas, así que se convierte en un anticonvulsivo ideal para perros con hepatopatías. *Excreción.*-se elimina lentamente por el riñón.
- 5. Farmacodinamia:** no se ha definido por completo, parece comprometer a los canales del ión cloruro, estos canales son parte importante de la red neuronal inhibitoria del SNC, su función es modulada por GABA, el flujo incrementado de cloruro a causa de la activación de los receptores GABA por barbitúricos o Benzodiazepinas, incrementa la inhibición neuronal y eleva el umbral convulsivante. El bromuro parece atravesar los canales de cloruro neuronales con mayor facilidad que el cloruro por que tiene un diámetro hidratado más pequeño. Por lo tanto se considera que al competir con iones cloruro, el bromuro hiperpolariza las membranas neuronales postsinápticas y facilita la acción de los neurotransmisores inhibitorios.
- 6. Posología:** la dosificación de mantenimiento en perros y gatos es de: 20 - 40mg/Kg vía PO cada 24 h o divididos cada 12 h. Cuando este fármaco se emplea junto con otros anticonvulsivos, la dosis recomendada es de 22 - 30 mg/Kg de 12 - 24 h vía PO. El protocolo que utilizan algunos autores para administrar una dosis de ataque: 400 - 600 mg/Kg por día dividido en cuatro tomas.
- 7. Usos terapéuticos:** para el tratamiento de estados de epilepsia y convulsiones en perros y gatos.

8. Reacciones adversas: polidipsia, anorexia, constipación, dolor muscular, debilidad de los miembros pélvicos, poliuria, polifagia, vomito, diarrea y pérdida de apetito ocasionalmente, esto último puede deberse a la naturaleza hipertónica y osmótica de las preparaciones de bromuro potásico. Por otro lado, también se ha reportado ataxia y sedación. Otros efectos adversos pocos frecuentes son pancreatitis, coprofagia e hiperactividad.

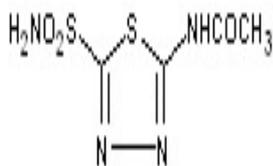
9. Contraindicaciones: perros con insuficiencia renal causa toxicidad. No debe administrarse en perros con insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión. Así también, en animales geriátricos y aquellos que tienen tendencia a presentar intolerancia.

10. Interacciones: puede ser combinado con Fenobarbital dependiendo de las concentraciones de cada uno. Los alimentos, suplementos alimentarios, líquidos, fármacos, y diuréticos de asa, que contienen cloruro pueden acelerar la eliminación y disminuir las concentraciones séricas de bromuro. Por el contrario el Bromuro de potasio puede causar toxicidad en pacientes que ingieren poca cantidad de ión cloruro (dietas hiposódicas). Finalmente, dado que este fármaco puede causar sedación, la administración conjunta de sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, opioides y anestésicos puede provocar potencialización de efectos.

11. Forma farmacéutica: Bromuro de potasio ® (Vernau *et al.*, 2004; Plumb, 2006; Ettinger y Feldman, 2007).

PRIMIDONA

1. Nombre genérico: Primidona o 2 - desoxifenobarbital.



2. Química y origen: análogo del fenobarbital, es un polvo cristalino, blanco, inodoro, de sabor algo amargo.

3. Acción farmacológica: anticonvulsivo

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta con lentitud luego de la administración PO en el perro, con niveles máximos a las 2 - 4 h. *Distribución.*- la biodisponibilidad es de 60 - 80 %. *Biotransformación.*- es convertida con rapidez en feniltalamonamida (PEMA) y fenobarbital en el perro. Las vidas medias séricas de la primidona es de 1.85 h, de PEMA es de 7.1 h y del fenobarbital

es de 41 h. La primidona, similar al fenobarbital, puede inducir las enzimas microsomales hepáticas, las cuales pueden incrementar el metabolismo de la misma y de otros fármacos. *Excreción.*- se da por orina principalmente.

5. Farmacodinamia: la primidona y sus metabolitos activos (PEMA y fenobarbital) tienen acciones anticonvulsivas similares. Si bien se desconocen los mecanismos exactos para esta actividad, estos agentes elevan los umbrales o cambian los patrones de las convulsiones, mediadas por receptores GABA.

6. Posología: en perros inicialmente de 10 - 30 mg/kg/día dividida en 2 - 3 dosis; posteriormente 10 mg/kg/8 h, sin embargo no es recomendada como primera opción en el tratamiento anticonvulsivo. Por otra parte, en los gatos se administra de 11 - 22 mg/kg/8 h o bien 20 mg/kg PO cada 12 h.

7. Usos terapéuticos: control de convulsiones (epilepsia idiopática, crisis epileptiformes) en el perro. Debido a la rápida conversión en fenobarbital en esta especie y la mayor incidencia de hepatotoxicidad y efectos en el comportamiento, los neurólogos, en su mayoría, no recomiendan su empleo. Sin embargo en aquellos pacientes que no responden al fenobarbital si lo hacen con la primidona.

8. Reacciones adversas: los perros pueden presentar aumento en los signos de ansiedad y agitación cuando se inicia la terapia. Estos efectos pueden ser de naturaleza transitoria y a menudo se resolverán con menores dosis. De hecho se puede presentar depresión marcada aún con dosis menores (y niveles menores plasmáticos). La polidipsia, poliuria y polifagia son bastante comunes con niveles séricos moderados a elevados; se les controla mejor limitando la ingesta de agua y alimento. La sedación y/o ataxia a menudo se vuelven significativas cuando los niveles séricos alcanzan el extremo superior del rango terapéutico. La elevación de las enzimas hepáticas (ALT, FAS, glutamato deshidrogenasa) y disminución de la albuminemia son comunes con la terapia crónica (hasta el 70% de los perros tratados), y son más prevalentes que con el fenobarbital. La lipidosis hepática, hipertrofia/necrosis hepatocelular y hematopoyesis extracelular pueden identificarse después de 6 meses de terapia. El daño hepático grave (cirrosis en perros mayores de siete años) tal vez se presente en aproximadamente el 6 - 14 %. Otros efectos que se han presentado en perros tratados con primidona son anorexia, taquicardia, dermatitis, hiperventilación episódica, formación de urolitos y rara vez anemia megablástica.

Por otra parte, los gatos presentan ataxia temporal, signos de depresión con dosis de 25 – 100 mg/kg, además de posible hepatotoxicosis con la administración prolongada.

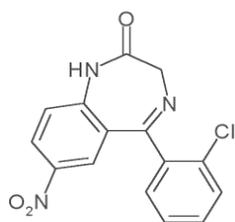
9. Contraindicaciones: administrar con cautela en pacientes hipovolémicos, anémicos, con función hipoadrenal marginal, enfermedad cardiaca o respiratoria. Las dosis altas se contraindican con nefritis o disfunción respiratoria pronunciada, enfermedad hepática grave o que ya demostraron reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Hay autores que mencionan que no se use en gatos mientras que otros recomiendan usarlo con cautela en esta especie.

10. Interacciones: la acetazolamida puede disminuir la absorción de primidona. La combinación de primidona y fenitoína potencializa la hepatotoxicidad. Así mismo éste último puede incrementar los niveles de fenobarbital por la estimulación de la conversión de primidona a fenobarbital. Los efectos de la primidona pueden incrementarse si se utiliza en conjunto con narcóticos, fenotiazinas, antihistamínicos, o cloranfenicol. Si este fármaco se utiliza con furosemida los pacientes pueden estar predispuestos a una hipotensión postural.

11. Forma farmacéutica: Pridona ® (Fuentes, 2002; Landoni y Verde, 2002; McNamara, 2003; Ocampo *et al.*, 2004; Vernau *et al.*, 2004; Porter y Meldrum, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

CLONAZEPAM

1. Nombre genérico: Clonazepam



2. Origen y química: benzodiazepina anticonvulsiva, el clonazepam se presenta como polvo cristalino blanquecino o amarillento con olor débil.

3. Acción farmacológica: ansiolítico, sedante, miorelajante y anticonvulsivo.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es una benzodiazepina con 100 % de biodisponibilidad oral. *Distribución.*- su volumen de distribución es de 2.2 l/kg. Se une en un 82 % a las proteínas plasmáticas pero la fracción restante atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. *Biotransformación y excreción.*- se elimina vía hepática, puede haber una saturación de esta vía a dosis de 0.2 mg/kg lo que aumenta la vida media del clonazepam a 5 h, el pico de concentración sérica se alcanza a las 3 h post - inoculación.

5. Farmacodinamia: el mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se ha postulado que ejerce antagonismo de la serotonina, aumento en la secreción y/o facilitación de la liberación del GABA y menor liberación o recambio en la acetilcolina en el SNC. Los receptores específicos de las benzodiazepinas fueron localizados en encéfalo, riñón, hígado, pulmón y corazón de los mamíferos.

6. Posología: en los caninos como medicación coadyuvante en el tratamiento de fenómenos convulsivos:

* Para estado epiléptico: 0.05 - 0.2 mg/kg IV o bien 0.5 mg/kg PO cada 8 - 12 h.

Como ansiolítico:

* 0.05 - 0.2 mg/kg de 12 - 24 h PO. Así mismo, en los felinos se sugiere como ansiolítico, donde la dosis utilizada es:

* 0.05 - 0.2 mg/kg de 12 - 24 h PO.

7. Usos terapéuticos: el clonazepam se utiliza primeramente como anticonvulsivo adyuvante para el tratamiento del estado epiléptico y de la epilepsia refractaria al fenobarbital. Se le considera una terapia adyuvante a largo plazo en perros no controlados con otras medidas no convencionales, pero similar al diazepam la tolerancia tiende a desarrollar a las pocas semanas del tratamiento.

8. Reacciones adversas: es bastante pobre la información de este fármaco en los animales domésticos, sin embargo puede haber sedación o excitación, ataxia, hipersalivación, hipersecreción en las vías respiratorias superiores, efectos gastrointestinales (vómito, constipación, diarrea), elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, efectos hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Así mismo, es necesario comentar la tolerancia a los efectos anticonvulsivos ha sido mayormente reportada en perros.

9. Contraindicaciones: el clonazepam se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida a otras benzodiazepinas, presencia de disfunción hepática significativa o glaucoma de ángulo estrecho agudo. Se comunicó que las benzodiazepinas exacerban la miastenia gravis.

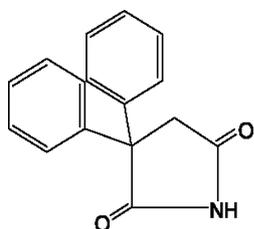
10. Interacciones: si se administra con otros agentes depresores del SNC (barbitúricos, narcóticos y anestésicos) puede haber efectos aditivos. Si se utiliza con fenitoína, puede incrementar sus niveles en suero y disminuir los del clonazepam. La rifampina puede inducir enzimas microsomales hepáticas y

reducir los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas. La cimetidina o eritromicina disminuye el metabolismo de las benzodiazepinas.

11. Forma farmacéutica: Clonapilep ®, Clozer ®, Kenoket ®, Kriadex ®, Rivotril ®, Zymanta ® (Landoni y Verde, 2002; Charney *et al.*, 2003; Ocampo *et al.*, 2004; Vernau *et al.*, 2004; Porter y Meldrum, 2005; Plumb, 2006; PLM, 2007).

FENITOÍNA

1. Nombre genérico: Fenitoína sódica o difenilhidantoína (DFH, Dilantin).



2. Origen y química: es un sintético, miembro del grupo de las hidantoínas.

3. Acción farmacológica: agente de segunda elección en perros como anticonvulsivante y antiarrítmico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar PO y se recomienda que sea junto con alimentos para reducir al mínimo la irritación gastrointestinal; por la vía IM no se recomienda mucho, ya que se cristaliza en los tejidos los necrosa e impide una absorción adecuada; aunque la vía IV se emplea cuando se necesita un efecto rápido. La absorción gastrointestinal utilizando suspensión oral microcristalina tiene mejor absorción. *Distribución.*- La unión a proteínas plasmáticas es baja. *Biotransformación.*- se metaboliza en hígado por hidroxilación del anillo fenólico y por conjugación, se excreta rápidamente por la bilis dando lugar a un ciclo hepatoentérico, en perros se presenta una vida media de 3 - 7 h, la vida media más prolongada en gatos es de 24 - 108 h, este aumento esta dado porque tiene menor capacidad para conjugar compuestos con ácido glucorónico. Su administración repetida se asocia con inducción enzimática que acelera su eliminación. *Excreción.*- se da por orina y en los gatos, la vida media de eliminación es muy prolongada e incluso en dosis bajas, por lo que se ha considerado tiene un elevado riesgo de alcanzar niveles tóxicos.

5. Farmacodinamia: suprime los potenciales de acción repetitivos al bloquear canales de sodio y reducir la entrada del mismo a las células, este es el fundamento técnico – científico de utilizarla como agente antiarrítmico. En concentraciones elevadas inhibe la liberación de serotonina y noradrenalina, lo que favorece la captación de dopamina e inhibe la actividad de la monoaminoxigenasa. Interactúa

con lípidos de la membrana y puede promover la estabilización de las membranas. Produce una depresión selectiva de las descargas de las neuronas motoras en la corteza cerebral.

6. Posología: 30 - 105 mg / kg al día dividido en 3 dosis PO.

7. Usos Terapéuticos: epilepsia generalizada tónico - clónica, parcial o psicomotora. También se le ha empleado como anticonvulsivante y antiarrítmico, especialmente producida por intoxicación digitálica. No se recomienda como anticonvulsivo de primera elección en caninos. No se debe usar en gatos, por las razones ya citadas.

8. Reacciones adversas: nistagmo, ataxia, confusión mental, mareos, incoordinación, insomnio, nerviosismo transitorio, cefaleas, fatiga, polifagia, poliuria, polidipsia, inhibe ADH e insulina, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, engrosamiento labial, hiperplasia gingival, hepatitis, náuseas, hipertensión, hepatotoxicidad intrínseca, cambios en concentraciones séricas de ALT y FAS, colestasis intrahepática, inhibición en la absorción del ácido fólico produciendo estados de anemia de grado variable. Así también se ha reportado hipertrofia gingival (20%) más común y más intenso en pacientes jóvenes y se menciona que ni los antihistamínicos ni el ácido ascórbico son útiles para disminuir este problema, pero puede ser necesaria la escisión de encías hipertrofiadas. En algunos casos se ha considerado teratogénico.

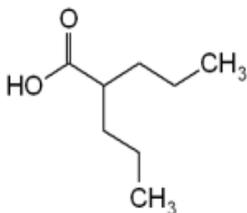
9. Contraindicaciones: gestación, hipersensibilidad a la hidantoína, glaucoma y diabetes mellitus.

10. Interacciones: el fenobarbital y primidona al administrarlas conjuntamente con fenitoína, se aumenta el riesgo de hepatotoxicidad intrínseca, al igual que la colestasis intrahepática. Por otra parte, la Fenilbutazona, Halotano, Diazepam, Clorpromacina, Estrógenos y el Cloranfenicol incrementan los niveles plasmáticos este fármaco en particular. En caso contrario la Fenitoína puede acelerar el metabolismo de la dexametasona y de la misma forma aumenta los niveles de digitoxina en sangre.

11. Forma farmacéutica: Epamin ®, Fenidantoin ®, Fomiken ®, Hidantoína ® (Litter, 1992; Meyers *et al.*, 1982; Mariño, 1997; Landoni y Verde, 2002; Camiña, 2002; Vernau *et al.*, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Porter y Meldrum, 2005; Lara, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

ÁCIDO VALPROICO

1. Nombre genérico: Ácido valproico.



2. Origen y química: es un ácido monocarboxílico, de cadena ramificada simple. Se denomina como ácido n- dipropil-acético.

3. Acción farmacológica: anticonvulsivo y/o antiepiléptico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es rápida y completa después de la administración oral, con una biodisponibilidad en caninos cercana a 80 %; la concentración máxima oral se alcanza a las 4 hrs. siendo más tardía en presencia de alimentos. *Distribución.*- el volumen de distribución es de 11 L/1.73 m²; las concentraciones que alcanza en el líquido cefalorraquídeo, son aproximadamente 10 % de la concentración total. *Biotransformación.*- se metaboliza completamente mediante oxidación y conjugación (glucoronidación) y uno de los metabolitos es activo y se acumula tanto en plasma como en el SNC. Su vida media plasmática es de 2.5 h. *Excreción.*- se elimina por la leche materna en proporción de 1 - 15 % de la concentración plasmática materna, principalmente como glucorónico en la orina.

5. Farmacodinamia: actúa incrementando la respuesta postsináptica al GABA a través de un aumento en la conducción de ión potasio en la membrana celular y disminuyendo la de aspartato, también interviene en los canales de calcio (corrientes T en las neuronas). Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia es por un aumento en las concentraciones relativas en el cerebro de GABA y disminución de aspartato. Este fármaco es un inhibidor débil de los dos sistemas enzimáticos que inactivan al GABA, es decir la GABA-transaminasa y la succinilsialdehído-deshidrogenasa. El incremento en las concentraciones de GABA es consecuencia de su acción inductora sobre la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, encargada de la síntesis del neurotransmisor inhibidor.

6. Posología: en perros 30 - 180 mg/kg/día PO dividido en tres dosis administradas cada 8 h. Si se utiliza con Fenobarbital de 30 - 50 mg/Kg por día, dividido en tres dosis diarias.

Valproato de sodio: debido a su vida media muy corta en perros, muchos neurólogos no recomiendan su aplicación en esa especie. Pero se puede utilizar como complemento con otros fármacos. En los

perros en una terapia con pentobarbital, fenobarbital o bromuro la dosis es de 60 mg/kg/8h PO, o bien, 30 - 180 mg/kg/día PO dividida cada 8 h.

7. Usos terapéuticos: es de primera elección en el tratamiento de epilepsias mioclónicas, en crisis generalizadas y de segunda elección en el tratamiento de crisis parciales.

8. Reacciones adversas: este fármaco ocasiona adelgazamiento y ensortijamiento del pelo en 10 % de los pacientes, alopecia y prurito. Puede haber hepatotoxicidad, con frecuencia provoca un incremento de los niveles séricos de la transaminasa glutámica (TGP) lo que indica que existe un daño hepático en cierto grado; también puede ser teratógeno, aumentando la posibilidad de aparición de espina bífida; y en sangre se han reportado trombocitopenia, leucopenia y anemia que está relacionada con el empleo de la dosis.

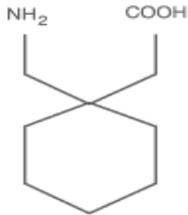
9. Contraindicaciones: la inyección no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática importante; riesgo de muerte durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o mortal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como mareos, abatimiento, letargo, edema facial, anorexia y vómito. Así mismo, los pacientes con hipersensibilidad y hembras gestantes también están contraindicados.

10. Interacciones: con el Fenobarbital ejerce potencialización de efectos, cursando con una depresión grave del SNC y hepatotoxicidad. Con la Difenilhidantoína se incrementan los efectos tóxicos. Por otra parte, con la Carbamacepina se aumenta la sedación y somnolencia. Por otro lado, compite con anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y fenilbutazona, ya que los puede desplazar de las proteínas plasmáticas. Sin embargo, cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) como el amitraz o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) se potencializa la depresión del SNC. Aumenta el efecto sedante del clonacepam pero si se administran juntos disminuye su actividad anticonvulsiva.

11. Forma farmacéutica: Epival ®, Vematina ® (Landoni y Verde, 2002; Chávez, 2003; Ocampo *et al.*, 2004; PLM, 2007).

GABAPENTINA

1. Nombre genérico: Gabapentina.



2. Origen y química: molécula de GABA ligada de manera covalente a un anillo ciclohexano lipofílico.

3. Acción farmacológica: anticonvulsivo y analgésico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar PO y el alimento incrementa su absorción en un 15 %. *Distribución.*- se difunde bien a través de todos los tejidos, de hecho puede atravesar la barrera hematoencefálica. *Biotransformación.*- menos del 3 % del fármaco no se metaboliza y el resto se elimina en 5 - 7 horas. *Excreción.*- se da por orina.

5. Farmacodinamia: inhibe la extensión tónica de los cuartos traseros en el modelo de convulsiones por electrochoque, también bloquea las convulsiones clónicas inducidas por el pentilenotetrazol. Puede favorecer la liberación vesicular de GABA por medio de un mecanismo que se une a una proteína en membranas corticales con una secuencia de aminoácidos idéntica a la subunidad $\alpha 2\delta$ del tipo L del canal del Ca^{++} sensible a voltaje.

6. Posología: se presenta en el siguiente cuadro.

Cuadro 35. Dosificación en perros y gatos.

Especie	Dosis
Caninos	Adyuvante de convulsiones refractarias: 10 - 15 mg/kg/PO.
	Adyuvante de dolor crónico: 3 mg/kg/PO.
Felinos	Adyuvante de convulsiones refractarias: 10 - 30 mg/kg/PO.
	Adyuvante de dolor crónico: 3 mg/kg/PO.

(Lara, 2006)

7. Usos Terapéuticos: puede ser utilizada para el tratamiento del dolor neuropático, como terapia adyuvante para las convulsiones parciales complejas o refractarias, también se usa para migraña y dolor crónico.

8. Reacciones adversas: suelen ser de leves a moderadas y desaparecen en plazo de dos semanas después de iniciado el tratamiento sostenido, entre estas reacciones se incluye la sedación excesiva, irritación gastrointestinal, somnolencia, vértigo, ataxia, cefalea y temblores musculares.

9. Contraindicaciones: insuficiencia hepática.

10. Interacciones: los antiácidos reducen la biodisponibilidad de la gabapentina, sin embargo, por el contrario existe ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra con cimetidina.

11. Forma farmacéutica: Neurontin ® (McNamara, 2003; Porter y Meldrum, 2005; Vernau *et al.*, 2008).

6.22 Relajantes Musculares.

Son una variedad de medicamentos que tienen la capacidad de interferir con la contracción de los músculos voluntarios, sin embargo es importante recalcar que estos agentes terapéuticos no son analgésicos y que tampoco pueden inducir narcosis. Lo anterior implica que siempre se deben de utilizar en un animal inconsciente (y no para inmovilizar) y junto con un sistema de analgesia eficaz (anestesia equilibrada). Además, de que nunca se deben de administrar sin que el paciente tenga una ventilación asistida y un monitoreo trans – anestésico, así como post - anestésico (Ruiz y Hernández, 2005).

Es decir, los fármacos que bloquean la unión neuromuscular interrumpen el acoplamiento de la actividad nerviosa motora y la función muscular a través de la acción farmacológica en la unión neuromuscular. Como ya fue indicado, estos fármacos no deben utilizarse sin la administración simultánea de un anestésico general. Por otro lado, las principales reacciones adversas son el paro respiratorio, al paralizar el diafragma y los músculos intercostales, lo que puede causar la muerte a menos que se facilite la respiración asistida (Grimm, 2002).

Si se administran a pacientes concientes, estos fármacos pueden provocar respuestas fisiológicas y endócrinas propias del sufrimiento, por lo que su utilización en tal estado se considera inhumana. Sólo personas con experiencia en el uso de bloqueantes de la unión neuromuscular y que estén capacitados para la monitorización anestésica y el soporte ventilatorio adecuados, deben utilizar este tipo de fármacos (Grimm, 2002).

Fisiología de la unión neuromuscular.

La siguiente descripción de la fisiología de la unión neuromuscular, esta transcrita de la obra de Grimm (2002) titulada SNP. Fármacos que bloquean la unión neuromuscular, citada al final en las referencias. Al respecto, la unión neuromuscular consiste en una terminación nerviosa presináptica, una hendidura sináptica extracelular y una placa terminal post – sináptica que alberga los receptores nicotínicos colinérgicos. Al respecto, la terminación nerviosa presináptica es la terminación amielínica de una motoneurona eferente que contiene colina-O-acetiltransferasa, la enzima responsable de la

síntesis de acetilcolina. Durante el reposo, pequeñas cantidades de acetilcolina (ACh) son liberadas continuamente de la terminación nerviosa, difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a los receptores de ACh postsinápticos, donde dan lugar a pequeños potenciales de placa motora. Estos potenciales miniatura de la placa terminal no provocan contracción muscular, pero son necesarios para la fisiología normal de la unión neuromuscular. Cuando un potencial de acción nervioso llega a la terminación, se liberan grandes cantidades de ACh y se producen la despolarización de la placa motora y la contracción muscular. La cantidad de ACh liberada con un potencial de acción es unas 10 veces mayor que la cantidad necesaria para la contracción muscular. Una cantidad mayor de ACh proporciona un margen de seguridad en la transmisión neuromuscular y explica por qué es necesario bloquear más del 70 - 80 % de los receptores postsinápticos de la unión antes de que se consiga reducir de manera evidente la tensión contráctil. La mayor parte de las fibras musculares tiene una unión neuromuscular por fibra; sin embargo, algunos músculos (como los extraoculares) pueden tener más de una. Después de la liberación en la hendidura sináptica, la ACh es rápidamente hidrolizada por la acetilcolinesterasa a colina y acetato, donde parte de la colina entra de nuevo en la terminación nerviosa para ser reciclada.

Hay tres tipos de receptores nicotínicos colinérgicos en la unión neuromuscular:

- 1) los receptores postsinápticos de la unión localizados en la placa terminal son responsables de la transmisión neuromuscular.
- 2) los receptores postsinápticos situados fuera de la unión (extrasinápticos), quienes no participan normalmente en la transmisión neuromuscular, pero pueden proliferar si el músculo está lesionado o desnervado.
- 3) existen más receptores presinápticos que modulan la movilización del neurotransmisor fuera de la terminación nerviosa.

El receptor nicotínico de la unión postsináptica del adulto está formado por cinco subunidades (dos subunidades α , una β , una δ y una γ) dispuestas para formar un canal iónico a través de la membrana celular. Cuando las moléculas de ACh se unen a ambas subunidades α , el canal se abre y entran calcio y sodio, mientras que se produce la salida de potasio de la célula. Cuando se abre un número suficiente de canales, la membrana celular se despolariza. La onda de despolarización se

propaga a través de la membrana muscular provocando la contracción muscular, estos receptores se concentran en los pliegues de la membrana postsináptica, frente a la zona de liberación de ACh.

Existen receptores postsinápticos ajenos a la unión que se localizan en la membrana muscular alejados de la hendidura sináptica. En individuos normales, estos receptores están presentes en pequeñas cantidades; sin embargo, después de la desnervación o la lesión muscular, estos proliferan. Cuando están presentes en grandes cantidades los receptores ajenos a la unión desempeñan un importante papel en la aparición de respuestas exageradas, y a veces peligrosas, después de la administración de bloqueantes de la unión neuromuscular de tipo despolarizante. Los receptores extrasinápticos se parecen a los receptores nicotínicos fetales y se diferencian estructuralmente de los receptores de los adultos por la sustitución de una subunidad α por la subunidad ϵ .

Los receptores de la unión presinápticos se localizan en las terminaciones nerviosas motoras y modulan la movilización y disponibilidad de neurotransmisores. No parece que el antagonismo de los receptores presinápticos inhiba directamente la liberación de ACh, sino que puede reducir la síntesis o el transporte vesicular en la terminación nerviosa. El agotamiento de los depósitos de ACh después de la estimulación nerviosa repetida o tetánica provoca la atenuación evidente de la tensión contráctil. No se conoce por completo la importancia del receptor presináptico en el desarrollo del bloqueo de la unión neuromuscular.

Antecedentes históricos del uso de miorrelajantes.

En 1811 el curare fue administrado por primera vez en animales que estaban en condiciones de laboratorio en los cuales se obtuvieron buenos resultados, pero fue hasta 1851 cuando el fisiólogo Claude Bernard, demostró que el efecto del curare se presentaba a nivel de la placa neuromuscular, sin embargo, posteriormente se comenzó a aplicar el curare junto con respiración asistida por vía traqueal (Ruiz y Hernández, 2005).

El descubrimiento de las propiedades del curare ha permitido lograr una relajación muscular, por el efecto directo que ejerce sobre la unión neuromuscular, no obstante, estos medicamentos no producen analgesia (Hernández, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

El mérito del descubrimiento de los fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular corresponde a las tribus nativas de la región del Amazonas de Sudamérica. Descubrieron que una mezcla alquitranada, formada principalmente por *Chondodendron tomentosum*, se podía aplicar a las puntas de flechas y dardos para ser utilizada en la inmovilización de sus presas. Los primeros exploradores de la región amazónica no pudieron identificar los productos químicos que formaban la mezcla que consiguieron de las tribus nativas. Por esa razón, la mezcla tomó su nombre de los envases en los que se guardaba. Lo más habitual era que esos envases fuesen simplemente tubos de bambú, por lo que la mezcla se denominó *recurare* o tubocurare. Más tarde se descubriría que el componente más importante de la mezcla era el isómero dextrógiro D-tubocurarina.

Clasificación.

Una clasificación clínicamente útil de los fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular se basa en los efectos del fármaco en la membrana muscular postsináptica y en la duración de la acción. Como alternativa, la estructura química proporciona un método de clasificación cómodo, así el decametonio y la succinilcolina actúan como agonistas en los receptores nicotínicos de la UNM. La unión de estos fármacos a los receptores postsinápticos provoca la despolarización de la membrana muscular y la contracción muscular pasajera durante el comienzo del bloqueo; por tanto, estos fármacos se clasifican como fármacos bloqueantes de la UNM despolarizantes. Los demás fármacos bloqueantes de la UNM clínicamente útiles son antagonistas competitivos y no provocan despolarización de la membrana muscular. Estos fármacos se clasifican como fármacos bloqueantes de la UNM no despolarizantes (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

De tal forma que los relajantes musculares se dividen en 3 grupos de acuerdo a su mecanismo de acción:

- Bloqueadores neuromusculares.
- Relajantes musculares de acción directa.
- Medicamentos de acción central (Ruiz y Hernández, 2005).

En este sentido, la duración de la acción es importante para el anestesista, ya que no es deseable una recuperación prolongada del bloqueo neuromuscular. La clasificación basada en la duración puede ser complicada, pues el comienzo del bloqueo neuromuscular y la recuperación no son uniformes en todo el organismo. El bloqueo se produce primero en los músculos que intervienen en movimientos motores finos, como los músculos extraoculares y de los dedos y va progresando en sentido centrípeto, hacia los músculos del tórax y del abdomen, incluido el diafragma. La recuperación del control muscular se produce en orden inverso, recuperándose en primer lugar el movimiento diafragmático. La dosis de bloqueante, de la UNM necesaria para inhibir la contracción muscular (es decir, la potencia) variará también según el tipo de músculo. Los músculos esqueléticos de conducción rápida (músculos laríngeos) necesitan dosis más altas para que se produzca en ellos el bloqueo que otros tipos de músculos de conducción más lenta. Al respecto, en humanos la dosis necesaria para inhibir la contracción del músculo laríngeo es aproximadamente el doble de la necesaria para inhibir la contracción del aductor del pulgar (un músculo del antebrazo que se utiliza habitualmente para valorar el bloqueo de la UNM) (Grimm, 2002).

La clasificación química de los fármacos bloqueantes de la UNM no despolarizantes proporciona un sistema cómodo y permite en cierto modo predecir algunas características del fármaco según las relaciones conocidas entre estructura y actividad. Todos los fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular clínicamente útiles contienen uno o más grupos de aminos cuaternarias que interfieren el paso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica y de la mucosa gastrointestinal. Los compuestos aminoesteroides comparten un núcleo esteroide común mientras que los compuestos bencilisoquinolínicos tienen una estructura más compleja (Grimm, 2002).

Agentes bloqueadores neuromusculares.

Bloquean temporalmente la comunicación entre la neurona motora y la fibra musculoesquelética, lo que quiere decir que el impulso nervioso sigue funcionando de manera normal y el músculo puede responder con una contracción si se le estimula de manera directa. Al respecto, existen 2 vías principales por las cuales se obtiene un bloqueo neuromuscular:

- Despolarización.
- No despolarización o de inhibición competitiva (Ruiz y Hernández, 2005).

Despolarizacion.

Se da a nivel de la placa motora en presencia de acetil colina, después de que se presenta la despolarización hay un intervalo en el cual la fibra muscular no responde a los estímulos provenientes de la fibra nerviosa. Así por ejemplo, el Decametonio y Suxametonio son medicamentos cuyo efecto se debe a que prolongan los procesos de despolarización, ya que al inicio de su acción provocan contracción del músculo voluntario y al no ser biotransformados de inmediato se establece la relajación muscular (Hernández, 2002; Ruiz, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

Por otro lado, cabe aclarar que existen otros fármacos de uso común en medicina veterinaria que pueden producir estos efectos pero como reacciones adversas, estos medicamentos son los organofosforados y carbamatos, quienes se utilizan como antiparasitarios y cuyo mecanismo de acción es inhibir la enzima colinesterasa, por lo que es frecuente que produzcan un bloqueo neuromuscular por despolarización si se administran en grandes dosis. Es por esto, que los anticolinesterásicos no son útiles como antídotos de los medicamentos despolarizantes, ya que pueden aumentar el grado de parálisis (Ruiz y Hernández, 2005).

No despolarizantes o de inhibición competitiva.

Estos fármacos poseen una gran afinidad por las moléculas proteínicas de la placa motora a las cuales se unen; de hecho su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de receptores únicamente, por lo que la liberación y la destrucción de las moléculas de acetilcolina continúa de manera normal, sin embargo por la ocupación de receptores colinérgicos no ocurre la contracción muscular. En este sentido, si se administra un anticolinesterásico se evita la destrucción de la acetilcolina, por lo tanto la concentración del mediador químico a nivel de la placa motora termina desplazando por competencia al fármaco (Ruiz y Hernández, 2005).

Mecanismo de acción de los relajantes musculares.

En la membrana de la célula muscular se encuentra el receptor para la ACh llamado receptor nicotínico II. Este está estructurado por 5 proteínas las cuales forman parte de la célula muscular y a su vez controlan el flujo de iones Na^{++} y K^{++} . La ACh es liberada por la terminal nerviosa, atraviesa el espacio sináptico y hay flujo de los iones, esto da lugar a un potencial de acción que se propaga por la fibra neuromuscular produciendo con ello la contracción (Sumano y Ocampo, 1997).

Tubocurarina (Tucurin).

Pertenece al grupo de los bloqueadores musculares por competición. Su efecto se logra de 1 a 3 minutos después de haber sido administrado y dura hasta 45 minutos. Este fármaco se usa como coadyuvante en la anestesia para la cirugía de abdomen, aunque también se ha sugerido su uso en ortopedia, además de que es compatible con todos los anestésicos (Ruiz y Hernández, 2005). Las dosis se encuentran citadas en el cuadro

Cuadro 36. Dosificación de la Tubocurarina en medicina veterinaria.

Dosis y vía de administración	
Caballos	30 mg/500mg IV
Oveja	0.0075 mg/kg IV
Cerdo	0.0075 mg/kg IV
Gatos	0.1 - 0.2 mg/kg IV
Perros	0.1 - 0.2 mg/kg IV

(Ruiz y Hernández, 2005)

Gallamina (Flaxedil).

También pertenece al grupo de los bloqueadores musculares por competición, pero a diferencia del anterior este mejora la presión arterial y la frecuencia cardiaca, ya que provoca muy poca liberación de histamina. La duración del efecto es entre 15 a 20 minutos (Ruiz y Hernández, 2005) y las dosis se muestran en el cuadro 37.

Cuadro 37. Dosificación de la Gallamina en medicina veterinaria

Dosis y vía de administración	
Todas las especies	0.25 – 0.5 mg/kg IV
Cerdos	2 mg/kg IV

(Ruiz y Hernández, 2005)

Succinilcolina (Quelicin).

Este relajante muscular produce despolarización del músculo esquelético, sin embargo su uso ha sido discutido, ya que los animales sufren una contracción general antes de relajarse. Por otro lado, el efecto del medicamento se observa a 15 segundos después de su administración y la duración de este se considera corta, ya que es de 1 – 10 minutos. En medicina veterinaria, se usa como coadyuvante de la anestesia general en cirugías abdominales y ortopedia (Ruiz y Hernández, 2005), no obstante, las dosis se presentan en el cuadro 38.

Cuadro 38. Dosificación de la Succinilcolina en medicina veterinaria.

Dosis y vía de administración	
Caballos	0.125 mg/kg
Cerdos	2 mg/kg
Perros	0.15 mg/kg
Gatos	0.5 mg/kg

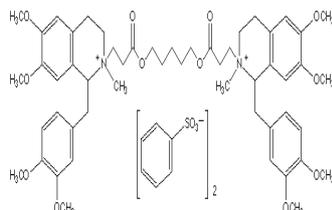
(Ruiz y Hernández, 2005)

A continuación se presenta la descripción farmacológica general de los principales relajantes musculares de uso veterinario y que basan su mecanismo de acción en el bloqueo neuromuscular sin provocar despolarización membranal.

ATRACURIO

1. Nombre genérico: Atracurio.

2. Origen y química: compuesto del amonio cuaternario, tiene una estructura voluminosa con un peso molecular de 1243.49.



3. Acción farmacológica: bloqueador de la unión neuromuscular de tipo no despolarizante.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra vía intravenosa. *Distribución.*- se distribuye en el espacio extracelular y no entra en las reservas de grasa. Aproximadamente el 85 % del fármaco se une a las proteínas del plasma. *Biotransformación.*- se metaboliza por la esterasas del suero produciendo laudanosina como metabolito. *Excreción.*- este fármaco está sujeto a dos vías principales de eliminación, independientes ambas de la función renal y hepática. La eliminación de Hofmann consiste en la degeneración espontánea de la molécula de un fármaco, donde depende del pH y de la temperatura, pero es independiente de los sistemas enzimáticos. El atracurio sufre degeneración espontánea en cualquier medio y cuando se almacena durante períodos largos antes de ser utilizado, se producirá una pérdida aproximada del 5 % del fármaco al mes. Se recomienda conservar el atracurio refrigerado para reducir la velocidad de pérdida. La otra vía principal de eliminación es la hidrólisis por una esterasa inespecífica (no por la colinesterasa plasmática). La contribución relativa de las dos vías de eliminación varía de una especie a otra y también entre individuos de una misma especie. Las variaciones del pH sanguíneo y de la temperatura pueden afectar al aclaramiento del atracurio. Un descenso de 5 - 6 °C de la temperatura corporal puede llegar a reducir el aclaramiento a la mitad. Los cambios del pH corporal dentro de los límites fisiológicos tienen efectos menores. Por ambas vías de eliminación se puede formar laudanosina, un compuesto que atraviesa la barrera hematoencefálica y puede provocar estimulación del SNC y depresión cardiovascular cuando se encuentra en concentraciones muy altas. La eliminación de Hofmann produce dos moléculas de laudanosina por cada molécula de atracurio, mientras que la hidrólisis de ésteres produce una.

5. Farmacodinamia: compete por los receptores colinérgicos en la placa neuromuscular

6. Posología: en perros y gatos se usa a razón de 0.22 mg/kg/IV como inducción. Por otro lado, en caballos se sugieren 0.055 mg/kg/IV. En infusión continua se requieren de 5 - 10 mcg/Kg/min.

7. Usos terapéuticos: esta indicado como adyuvante en anestesia general para producir relajación muscular durante procedimientos quirúrgicos o ventilación mecánica y también para facilitar la intubación endotraqueal. También puede usarse en pacientes con peso significativo en la enfermedad renal o hepática.

8. Reacciones adversas: alergia, hipotensión, vasodilatación, bradicardia, taquicardia, vasoconstricción, disnea, laringo – espasmos, erupción cutánea, urticaria y reacción en el lugar de la inyección.

9. Contraindicaciones: no debe administrar a pacientes con hipersensibilidad y hembras gestantes.

10. Interacciones: la procainamida, quinidina, verapamilo, gentamicina, lincomicina, clindamicina, bacitracina, polimixina B, litio, sulfato de magnesio, diuréticos, isoflurano y halotano, aumentan la magnitud y/o duración del bloqueo no despolarizante.

11. Forma farmacéutica: Tracrium® (Grimm, 2002; Plumb, 2006).

En medicina veterinaria existen otros bloqueadores neuromusculares que pertenecen al mismo grupo que el Atracurio, sin embargo en estos casos sólo se presenta una descripción general de los mismos.

Pancuronio.

Es el prototipo de los fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular aminoesteroides, este se desarrolló en los años setenta y fue la primera alternativa moderna a la succinilcolina y la D-tubocurarina. Su desarrollo se vió impulsado por el deseo de obtener un fármaco que no tuviera efectos secundarios cardiovasculares y no provocara liberación de histamina. Este fármaco es un sustituto de la succinilcolina, ya que la acción de una dosis intravenosa única dura entre 40 y 60 minutos, mucho más que la de succinilcolina (Grimm, 2002).

El comienzo de la acción del pancuronio es más lento que el de la succinilcolina y suele tardar entre 2 y 5 minutos. Es útil como fármaco paralizante para intervenciones quirúrgicas largas, por el contrario, son antagonistas eficaces la neostigmina, el edrofonio o la piridostigmina. Este relajante muscular tiene efectos bloqueantes muscarínicos directos sobre el miocardio, por lo que suele

provocar aumentos leves a moderados de la frecuencia cardíaca. Al respecto, la estimulación simpática indirecta puede ser responsable también de algunos de los cambios observados en la frecuencia cardíaca (Grimm, 2002).

Autores como Grimm (2002) mencionan que tiene actividad anticolinesterásica y puede prolongar la duración de la acción de los fármacos administrados conjuntamente, como la succinilcolina. Así, la administración repetida de pancuronio puede provocar la acumulación del fármaco, por lo que cuando sea necesaria muchos anestesistas veterinarios reducirán las dosis posteriores en un 50 % o más. Finalmente, también sugiere que la acidosis respiratoria favorece el bloqueo neuromuscular inducido por el pancuronio y se opone a su antagonismo.

Cuadro 39. Dosificación de Pancuronio en caninos.

Dosis	
0.1 mg/kg IV y se tiene una duración de 20 minutos	Caninos
0.01 mg/kg/hora como dosis de mantenimiento	
Equinos (sólo se ha usado de forma experimental)	

(Ruíz y Hernández, 2005)

Vecuronio.

Es un análogo estructural del pancuronio y prácticamente no tiene efectos secundarios asociados cuando se utiliza en dosis clínicas. Se ha utilizado en dosis 5 a 10 veces superiores a la DL₅₀ sin que se hayan comunicado efectos secundarios. El empleo de dosis más altas aumenta la velocidad de inicio de su acción (todavía mayor que con succinilcolina) y permite una intubación más rápida. El uso de una dosis de preparación no paralizante (10 – 20 % de la dosis de intubación) 5 minutos antes de la inducción acelerará el comienzo de la acción. Tiene una acción intermedia y la parálisis suele tener una duración de 25 - 35 minutos. Es relativamente liposoluble y experimenta un metabolismo hepático amplio y rápido, así como excreción biliar. La duración de su acción puede prolongarse en pacientes con enfermedad hepática, donde algunos de los metabolitos del vecuronio (especialmente el

3-hidroxivecuronio) tienen acción bloqueante neuromuscular débil. La recuperación prolongada después de la infusión de vecuronio a pacientes de cuidados intensivos puede asociarse a la acumulación de metabolitos. Carece de efectos cardiovasculares y no provoca liberación de histamina; es inestable en solución y se suministra en polvo liofilizado que debe ser reconstituido antes de su uso. El bloqueo provocado por el vecuronio se puede invertir con neostigmina, edrofonio o piridostigmina (Ruiz y Hernández, 2005).

Cuadro 40. Dosificación de Vecuronio en caninos.

Dosis	
0.2 mg/kg IV y se tiene una duración de 20 minutos 0.01 mg/kg/hora como dosis de mantenimiento Infusión continua 0.8 - 1.4 mcg/kg/min	Caninos
Equinos (sólo se ha usado de forma experimental)	

(Ruíz y Hernández, 2005)

Pipecuronio.

Es un derivado del pancuronio, sólo que este fármaco es de acción prolongada. Tiene un tiempo de comienzo de acción similar al del pancuronio y a diferencia de otros miorelajantes carece de efectos cardiovasculares y liberadores de histamina, por lo que las reacciones adversas son menores. Sus principales diferencias con respecto al pancuronio son la ausencia de estos efectos cardiovasculares y su principal dependencia del aclaramiento renal más que del hepático (Grimm, 2002).

Cuadro 41. Dosificación de Pipecuronio en caninos.

Dosis	
Dosis inicial	0.005 - 0.05 mg/kg/IV
Comienzo	3 - 5 minutos
Duración de la acción	20 - 80 minutos
Inversión	Edrofonio, neostigmina o piridostigmina
Eliminación	77 % renal, 5 % bilis, 18 % hepatica

(Grimm, 2002)

Mivacurio.

Es un relajante muscular derivado bencilisoquinolínico y que es clasificado en la mayor parte de los textos de farmacología humana como bloqueante de la unión neuromuscular de corta duración. En este sentido, la mayoría de información disponible es acerca de su uso en humanos, donde la duración de la acción es de 15 minutos, sin embargo los estudios realizados en perros indican que la duración del efecto en ellos es significativamente más larga. Probablemente la prolongación del efecto esté relacionada con diferencias en la actividad de la colinesterasa plasmática en perros, en comparación con la de humanos. Los preparados de mivacurio disponibles consisten en una mezcla de tres isómeros, cada uno de ellos con una contribución relativa diferente al bloqueo neuromuscular (Grimm, 2002).

En humanos, el mivacurio experimenta una rápida hidrólisis enzimática por acción de la colinesterasa plasmática, con lo que la recuperación del bloqueo es rápida. En cuanto a su excreción, esta se produce por las vías renal y hepática, aunque pueden ser relativamente poco importantes en pacientes con actividad colinesterásica normal en plasma, lo que permite utilizar este fármaco en animales con enfermedad renal y hepática. Sin embargo, en pacientes con actividad colinesterásica baja, el mivacurio se convierte en un fármaco de acción prolongada. Al respecto, en humanos se ha reportado que se puede producir su acumulación después de la administración de dosis altas repetidas, no obstante este fármaco por lo general se utiliza administrado en infusión continua o en dosis repetidas pequeñas, por lo que la acumulación no constituye un problema importante (Grimm, 2002).

Cuadro 42. Dosificación de Mivacurio en caninos.

Dosis	
Dosis inicial	0.01 - 0.05 mg/kg/IV
Comienzo	1.5 - 4.0 minutos
Duración de la acción	30 - 150 minutos
Inversión	Edrofonio
Eliminación	Probablemente metabolizado por la colinesterasa

(Grimm, 2002)

Cisatracurio.

El atracurio es una mezcla de 10 formas isoméricas, una de las cuales es el cisatracurio (denominado así por ser el isómero *R-cis*, *R-cis*). Parece que el cisatracurio tiene un comienzo de efecto más lento y un potencial de liberación de histamina menor que el atracurio. La utilización clínica del cisatracurio se parece mucho a la del atracurio (Grimm, 2002).

Cuadro 43. Dosificación de Cisatracurio en caninos.

Dosificación en caninos	
Dosis inicial	0.15 - 0.05 mg/kg/IV
Comienzo	3 - 5 minutos
Duración de la acción	25 - 40 minutos
Inversión	Edrofonio
Eliminación	Por vía de Hofmann y metabolismo por esterasas inespecíficas

(Grimm, 2002)

Rocuronio.

Es un fármaco que se ha clasificado como un bloqueador de la unión neuromuscular de tipo esteroideo y con acción intermedia. De hecho, cuando se administra rocuronio en su DE₉₅ (dosis necesaria para provocar bloqueo de la unión neuromuscular en el 95 % de los pacientes), el comienzo de la acción tarda unos 90 segundos. De esta forma, en la práctica clínica es habitual administrar dosis

2 - 3 veces superiores a la DE₉₅ para acelerar el comienzo de la acción, mientras que el aumento de la duración es sólo limitado. Por otra parte, el rocuronio ha sustituido en parte a la succinilcolina en medicina humana (Grimm, 2002).

Relajantes musculares de acción directa.

Estos medicamentos actúan de manera directa sobre los mecanismos de contracción de la musculatura esquelética, interfiriendo con la liberación de calcio por lo cual se da un efecto de contracción – excitación. En este sentido, las fibras musculares se mantienen excitadas por el impulso nervioso, pero la respuesta está disminuida por la acción que están ejerciendo estos medicamentos, por lo tanto se puede decir que en realidad provocan debilidad muscular. Actualmente este tipo de relajantes musculares ya no existen en el mercado, por lo que ya no se utilizan (Ruiz y Hernández, 2005).

Relajantes musculares de acción central.

Estos medicamentos actúan a nivel del SNC, ya sea en el encéfalo o en la médula espinal inhibiendo los reflejos monosinápticos y polisinápticos. Algunos ejemplos de este tipo de relajantes musculares son los siguientes:

- Gliceril Guayacol Éter
- Benzodiazepinas: Diacepam, Zolacepam, Midazolam
- Agonistas alfa 2 adrenérgicos: Xilacina, Romifidina, Detomidina, Dexmedetomidina (Ruiz y Hernández, 2005).

Al respecto, en todos estos casos los fármacos ya fueron descritos con anterioridad en el capítulo correspondiente. Por otro lado, entre los medicamentos que también tiene un efecto de relajación muscular desde un nivel central, se encuentra el Metocarbamol, cuya acción y efectos farmacológicos se describen a continuación:

Metocarbamol.

Es un relajante muscular de acción central, derivado de la guaifenesina y su mecanismo de acción se debe a una depresión general del SNC. No tiene acción directa sobre el mecanismo contráctil del músculo estriado, la placa terminal motora o la fibra nerviosa. Se puede administrar por las vías PO, IM, IV y se metaboliza por desalquilación e hidroxilación, para ser eliminado por orina. Las reacciones adversas frecuentemente se relacionan a mareos, somnolencia, aturdimiento y náuseas, sin embargo, otras reacciones menos frecuentes son visión borrosa, cefalea, fiebre, manifestaciones alérgicas como urticaria, conjuntivitis, congestión nasal, prurito y erupción cutánea. Se le ha utilizado como coadyuvante en el reposo, la fisioterapia y para el alivio de las molestias asociadas con afecciones musculo – esqueléticas. También ha sido usado como coadyuvante en la recuperación de hembras recién paridas. Finalmente se puede comentar que este fármaco antagoniza el efecto de la estrocnina (Ruiz y Hernández, 2005).

La dosis del metocarbamol se presenta en el cuadro 44.

Cuadro 44. Dosificación en algunas especies domésticas

Dosis	
Equinos y bovinos	3 - 4 mg/kg
Porcinos y ovinos	5 - 10 mg/kg

(Ruíz y Hernández, 2005)

Debido a que el uso de miorrelajantes en medicina veterinaria ha ido en orden creciente, se han buscado las mismas alternativas de antagonismo que en medicina humana, ya sea por los efectos adversos o bien sea por la falta de experiencia en el uso de bloqueadores neuromusculares como el atracurio y pancuronio, entre otros ya citados.

Por lo que, a continuación se hace una breve reseña de los principales inhibidores de la colinesterasa y que funcionan como antagónicos.

Inhibidores de la Acetilcolinesterasa.

La inversión fisiológica del bloqueo neuromuscular después de la administración de un bloqueador neuromuscular no despolarizante se suele conseguir con un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Es importante saber que estos fármacos de inversión no compiten directamente con los bloqueantes de la unión neuromuscular no despolarizantes en los receptores nicotínicos de la unión postsináptica, sino que inhiben la acetilcolinesterasa, enzima que degrada la ACh en la sinapsis, mediante la unión a los lugares esteárico o aniónico de la enzima. Esto provoca el aumento local de la concentración de ACh que, después, compete con el bloqueante de la unión neuromuscular no despolarizante (Grimm, 2002).

Así, de esta manera, la acumulación de ACh se produce en la mayor parte de las sinapsis colinérgicas, provocando efectos muscarínicos y nicotínicos inespecíficos. No obstante, se suelen administrar fármacos antimuscarínicos antes de administrar anticolinesterásicos para evitar la aparición de bradicardia, salivación y otros efectos muscarínicos, además de que puede producirse también la inhibición de otras colinesterasas, lo que prolonga las acciones de fármacos como la succinilcolina (Grimm, 2002).

Los principales fármacos que se usan como inhibidores de la colinesterasa son la Neostigmina, Piridostigmina y Edrofonio, los cuales se mencionan a continuación.

Neostigmina.

La neostigmina inhibe la acetilcolinesterasa actuando como sustrato de la enzima. En este proceso, la acetilcolinesterasa es carbamilada, lo que disminuye su capacidad para hidrolizar la ACh. Algo similar sucede con la piridostigmina, pero no así con el edrofonio. Este último no es un sustrato para la enzima sino que forma un enlace electrostático reversible en el lugar de unión aniónico. Del mismo modo, la neostigmina es también sustrato para las esterasas plasmáticas e inhibirá su actividad enzimática, prolongando el bloqueo de fase I de la succinilcolina (Grimm, 2002).

Cuadro 45. Dosis en diferentes especies domesticas.

Especie	Dosis y vía de administración
Caninos	1 - 2 mg/kg IM
Bovinos	1mg / 100kg SC
Equinos	1mg / 100kg SC
Porcinos	2 - 3 mg / 100kg IM
Ovinos	1 - 1.5 mg / 100kg SC

(Plumb, 2006)

Piridostigmina.

La piridostigmina no se utiliza mucho en medicina veterinaria. Tiene un mecanismo de acción similar al de la neostigmina (Grimm, 2002).

Cuadro 46. Dosificación de Piridostigmina en perros y gatos.

Especie	Dosis y vía de administración
Caninos menos de 5 kg	45 mg PO
entre 5 – 25 kg	45 - 90 mg PO
mas de 25 kg	90 - 135 mg PO
Felinos	0.25 mg/kg/24h PO

(Plumb, 2006)

Edrofonio.

El edrofonio es el anticolinesterásico, de comienzo de acción más rápido que se utiliza en medicina veterinaria, ya que no provoca aumentos locales de los niveles de ACh tan prolongados como la neostigmina o la piridostigmina y por otro lado permite repetir el bloqueo con fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular de acción larga. Sin embargo, si se administra después de la reaparición de dos contracciones de una serie de cuatro, o cuando se administra para invertir la acción de fármacos de acción intermedia, la duración de su acción suele ser suficientemente larga como para permitir la eliminación del bloqueante de la UNM antes de que desaparezcan los efectos del edrofonio (Grimm, 2002).

Ocasionalmente, se utiliza como ayuda para el diagnóstico de los trastornos de la unión neuromuscular. El llamado estímulo con Tensilon[®] consiste en la administración de edrofonio en un intento por hacer desaparecer la debilidad muscular observada en la miastenia grave (Grimm, 2002).

Cuadro 47. Dosificación de Edrofonio en perros y gatos.

Especie	Dosis y vía de administración
Caninos	0.11 - 0.22 mg/kg IV
Felinos	0.25 - 0.5 mg/gato IV

(Plumb, 2006)

6.23 Analgésicos No Narcóticos (Aines).

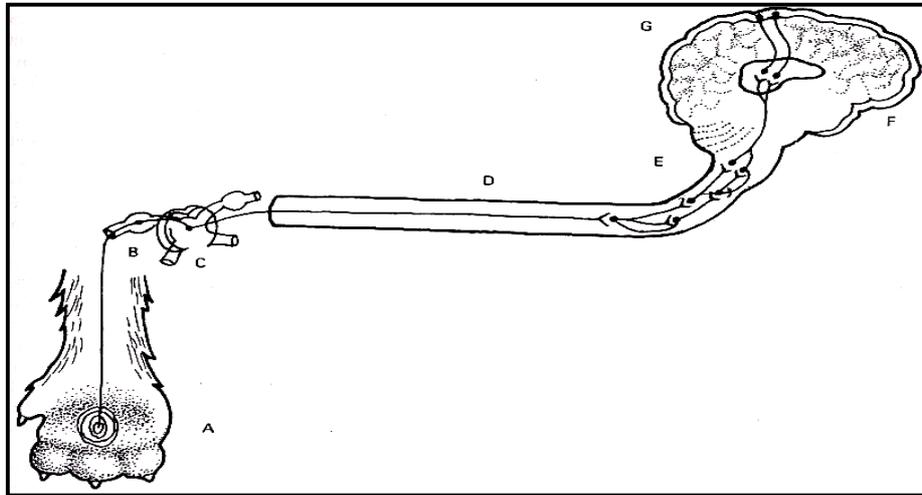
La analgesia es la supresión del dolor sin eliminar la etiología y que se caracteriza por un estado de conciencia intacto y capacidad sensorial general normal. No obstante, algunos autores mencionan que la selección de un analgésico, antiinflamatorio no esterooidal (AINES), casi nunca constituye un problema. Basta casi siempre una semana para conocer el efecto de un fármaco en particular, si este es eficaz habrá que continuar empleándolo o bien, disminuir la dosis si es posible e interrumpirla si ya no es necesaria. Por lo general los efectos colaterales se presentan como úlceras gastrointestinales y a largo plazo resulta más conveniente no utilizar en forma continua una combinación que tenga más de un AINES, además de que son pocas las pruebas de beneficio adicional en estos casos y por lo regular la incidencia de efectos colaterales es aditiva, es decir es proporcionalmente mayor (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Clasificación del dolor.

El dolor en los animales como en los humanos, se transmite por dos vías principales, por fibras de tipo A y/o C, de manera que a continuación se describen estas:

- Dolor lento: es conducido por fibras de tipo “C”, a partir del lugar de origen a la médula espinal y de allí a la corteza sensorial o posrolándica. Estas fibras habitualmente son amielínicas y conducen el estímulo doloroso a una velocidad aproximada de 4 m/seg. Se consideran dolores lentos ó intensos; los viscerales (cólicos por torsión, distensión visceral y cálculos renales). Por otro lado, se consideran dolores lentos leves y moderados ó intermedios, los de la cabeza, articulaciones, musculares y tendinosos, entre otros. En este sentido, los primeros se alivian por lo general con analgésicos narcóticos derivados de la morfina, y los segundos se evitan usualmente con analgésicos no narcóticos, denominados también AINES.
- Dolor rápido: es aquél que esta conducido por fibras de tipo “A” mielinizadas, por lo que el impulso doloroso viaja a velocidades de hasta 80 m/seg (Sumano y Ocampo, 2006).

Figura 44. Fisiología del dolor.



Como ya se indicó, existen dos tipos de vías del dolor: nervios del tipo “A” con mielina que conducen el estímulo rápido y nervios del tipo “C” sin mielina que conducen el estímulo en forma lenta. Sin embargo, en ambos casos la forma en que el estímulo nociceptivo llega al sitio en donde se origina a la corteza se explica como sigue, para lo cual se tiene que observar la figura 44:

- a) Cuando los receptores del dolor (Terminaciones nerviosas libres, Golgi, Mazzoni y Puccini) captan el estímulo nociceptivo que puede ser de presión, químico o eléctrico, se traduce en despolarización que puede irse en una vía rápida (fibra tipo “A”) liberándose histamina y bradicinina, lo que genera el impulso doloroso y la hipoxia derivada del proceso inflamatorio que pueden conducirse por una vía lenta con mediación de la supresión de las sustancias en fibras tipo “C”.
- b) Los cuerpos neuronales de las fibras tipo “A o C” se encuentran en el ganglio dorsal (ganglios de la raíz dorsal).
- c) Los nervios llegan a la médula espinal y en la sustancia gelatinosa hacen sinapsis con las neuronas internunciales de Renshaw. Lo hacen por competencia entre las fibras A y C, efecto conocido como compuerta, es decir pasa por un lado ó por otro, pero nunca por los dos.
- d) La neurona internuncial lleva el estímulo del dolor a los haces espinotálamicos, fuera de la sustancia gelatinosa, pero aún en la médula espinal. Entre los haces más importantes se encuentran el lateral, el dolor, el de Goll y el de Burdach.

- e) La neurona internuncial de Renshaw lleva el estímulo del dolor a los haces espinotalámicos y de aquí se lleva el estímulo al tálamo, en donde las sinapsis colaterales que logran en la formación reticular, constituyen una etapa muy importante en su trayecto, pues dicha formación, activa los impulsos haciéndolos más evidentes y por lo tanto se bloquean otros impulsos. Esta interrelación de neuronas activas e inhibitorias mantiene al animal en equilibrio sensorial, lo que sucede a nivel de la neurona de Renshaw y en la formación reticular.
- f) En el tálamo se lleva a cabo la sinapsis entre los haces espinotalámicos y las neuronas que llevan el dolor a la corteza posrolándica (a los lados de la cisura de Rolando) y a las áreas de integración de la corteza para identificar el dolor, sus características, de donde viene y de que tipo es. Por otro lado, a nivel espinotalámico y en las neuronas de Renshaw, se liberan sustancias llamadas endorfinas, que son sustancias endógenas naturales con alta capacidad de analgesia.
- g) La corteza percibe el estímulo doloroso y envía la respuesta de dicho dolor, asociando la corteza sensorial con la motora y la asociación en general (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Antecedentes sobre el uso de AINES en medicina.

El proceso inflamatorio es una de las situaciones patológicas básicas y por tanto se describe en los tratados médicos más antiguos de la historia de la humanidad. Al respecto, el escritor romano Cornelius Celsus propuso una definición descriptiva de la inflamación que aún se utiliza: *rubor et tumor cum calore et dolore*, que actualmente se identifican como los 4 signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor, a los que después se añadiría la pérdida de función. En el siglo XIX, Cohnheim describió los cambios que se producen a escala microvascular como respuesta al daño tisular y que constituyen la base de la aparición de los cinco signos cardinales: dilatación de las arteriolas, aceleración inicial del flujo sanguíneo, seguida de un enlentecimiento del mismo y migración por diapedesis de los glóbulos blancos hacia el espacio extravascular (Martín-Jiménez y Papich, 2002).

En 1829, Leroux purificó el componente activo de la corteza de sauce, que recibió el nombre de salicina, la cual da lugar a glucosa y alcohol salicílico (ácido salicílico). Por otra parte, el salicilato

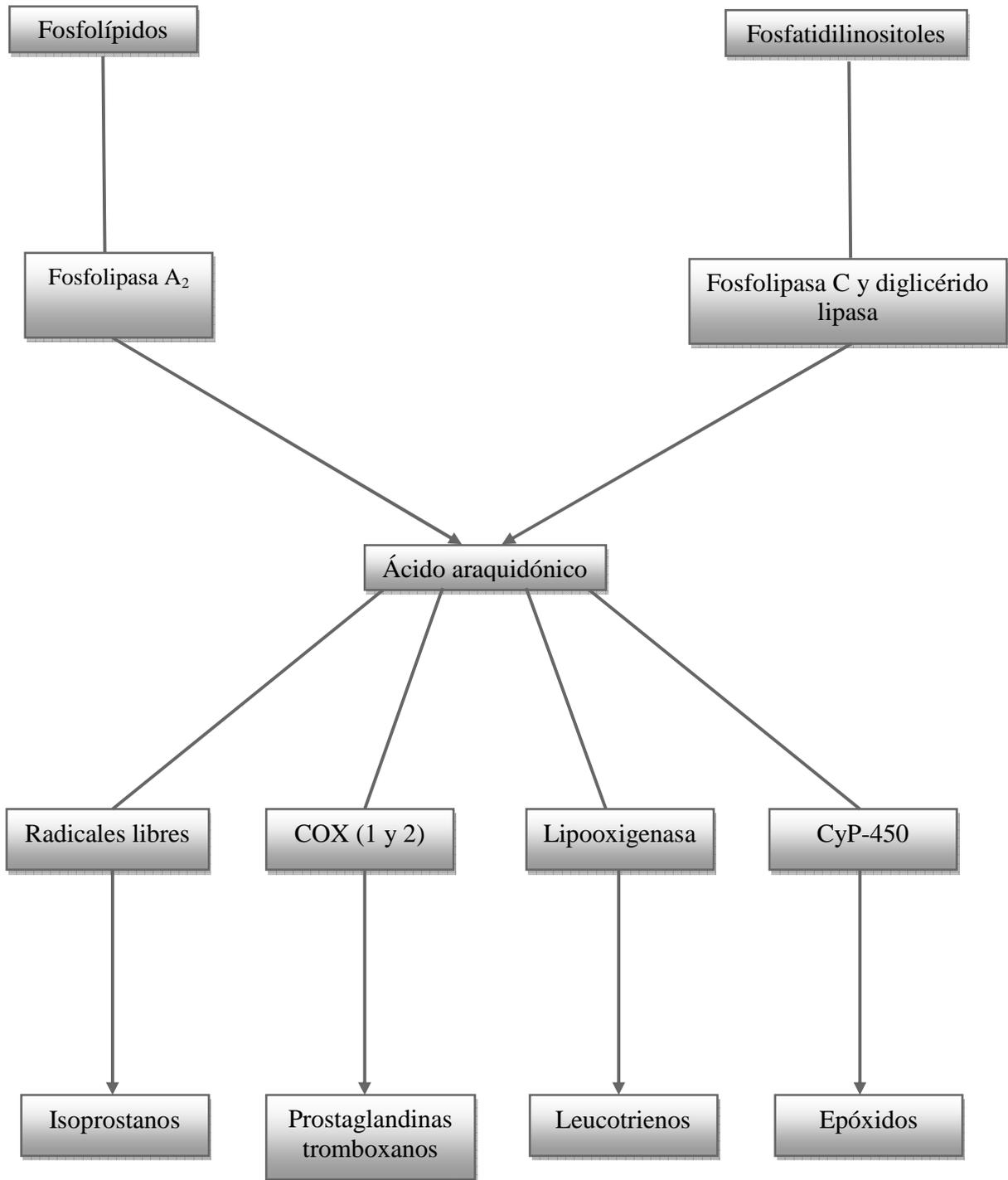
de sodio fue empleado por primera vez en 1875 en el tratamiento de procesos febriles y de la fiebre reumática, pero fue hasta 1876 que en el hospital Charite de Berlín se establecieron por primera vez sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Al respecto en 1899, después de que se reconocieran las propiedades antiinflamatorias del ácido acetilsalicílico, Dreser lo introdujo por primera vez para su uso en medicina con el nombre de Aspirina (Martín-Jiménez y Papich, 2002).

Farmacología de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas, al igual que otros eicosanoides son mediadores endógenos que se forman como consecuencia de la oxigenación de ciertos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como el ácido araquidónico (Martín-Jiménez y Papich, 2002).

A continuación se muestra un esquema global de la formación de prostaglandinas constitutivas e inflamatorias, leucotrienos y del mecanismo de acción de los fármacos AINES.

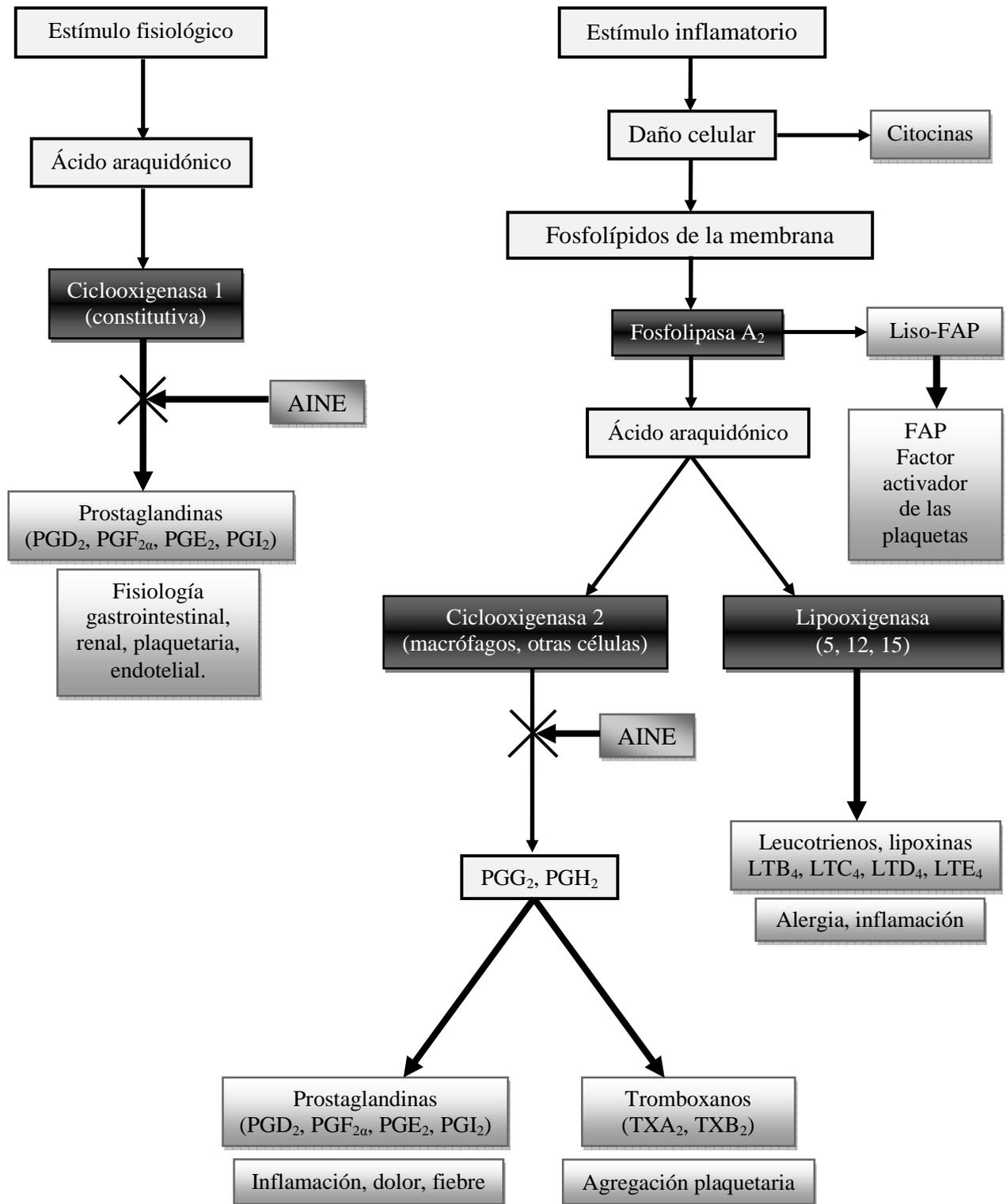
Figura 45. Diagrama de la formación de prostaglandinas.



Cuadro 48. Clasificación de los analgésicos no narcóticos.

Grupo	Analgésico
Salicilatos	Acido acetil salicílico Salicilato de sodio
Ácidos orgánicos (ácido propiónico)	Ibuprofén Ketoprofén Naproxén Fenbufén Vedaprofén Carprofén
Indoles	Indometacina Etodolac
Paraminofenoles	Acetaminofén (paracetamol)
Pirazolonas	Fenilbutazona Metamizol sódico (dipirona)
Oxicanos	Piroxicam Meloxicam
Acido aminonicotínico	Flunixin de meglumina
Acido antranílico	Acido meclofenámico Ácido tolfenámico
Antileucotrienos	Leucotrin
Acido fenilacético	Diclofenaco sódico
Ácido acético heteroarílico	Ketorolaco
Sulfonamidas	Nimesulida
Aminoácidos	Clonixinato de Lisina
Inhibidores de la COXIB	Firocoxib

Figura 46. Farmacodinamia de los AINES.

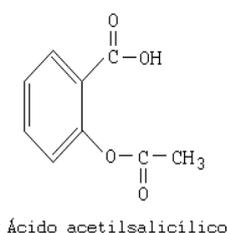


En este esquema, se puede observar que los AINES al inhibir a la ciclooxigenasa (COX) establece su mecanismo de acción, sin embargo, cabe resaltar que la COX – 1 induce la producción de prostaglandinas y tromboxanos, además de que esta enzima es constitutiva, así que se encuentra de manera normal. Por otro lado, en medicina veterinaria se prefiere utilizar AINES que sean selectivos en su mecanismo de acción, es decir que ejerzan un bloqueo sobre la ciclooxigenasa 2, que es una enzima que se denomina como inducible, es decir se activa en el momento del daño (Ruiz y Hernández, 2005).

A continuación, se presenta una descripción general de los principales AINES de uso en medicina veterinaria y sólo en algunos casos se desarrollarán los 11 puntos a estudiar en un fármaco. Para ello, se presentarán en forma ordenada siguiendo el esquema de clasificación:

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

1. Nombre genérico: Ácido acetilsalicílico.



Ácido acetilsalicílico

2. Origen y química: originalmente se obtenía del sauce *Salix alba*, en la actualidad se sintetiza a partir del fenol.

3. Acción farmacológica: tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos, antiplaquetarios y efectos uricosúricos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta con rapidez en el estómago y la porción superior del intestino delgado. *Distribución.*- se distribuye en el plasma entre 1 y 2 h. *Biotransformación.*- se hidroliza a ácido acético y salicilatos, por efectos de las esterasas de tejidos y sangre. *Excreción.*- la mayoría del salicilato se convierte en conjugados hidrosolubles que se eliminan por los riñones.

5. Farmacodinamia: es un inhibidor de la COX y puede actuar también como atrapador de oxígeno. Disminuye la formación de prostaglandinas y tromboxano A2, pero no de leucotrienos. Probablemente también deprime el estímulo doloroso a nivel subcortical.

6. Posología: se presenta en el siguiente cuadro.

Cuadro 49. Dosificación en las diferentes especies domésticas.

Especie	Dosis
Caninos	25 - 50 mg/kg cada 8 - 12 h
Felinos	10 - 20 mg/kg cada 48 - 72 h
Bovinos	25 - 100 mg/kg cada 6 - 8 h
Porcinos	10 mg/kg cada 4 - 6 h
Equinos	10 - 25 mg/kg cada 12 h

(Plumb, 2006)

7. Usos terapéuticos: se utiliza principalmente en artritis reumatoide y como inhibidor de la agregación plaquetaria en arterias, además de casos de cólico renal, pericarditis o infarto del miocardio. En general tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos, antiplaquetarios y uricosúricos.

8. Reacciones adversas: puede producir gastritis e incluso se menciona que a dosis altas se puede presentar disminución de la audición y vértigo. En pacientes con afecciones primarias como Lupus Eritematoso generalizado puede producir hepatitis leve.

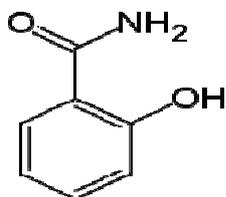
9. Contraindicaciones: no usarse en pacientes con hemofilia o durante la gestación, así como con úlcera gástrica.

10. Interacciones: presenta sinergia con anticoagulantes, insulina, indometacina, sulfonamidas y penicilinas. Por otro lado presenta antagonismo con espironolactona y fenilefrina. Prolonga el efecto de los acidificantes de orina. Aumenta la irritación del tracto gastrointestinal (TGI) usado con corticosteroides, indometacina y pirazonas, como el metamizol sódico.

11. Forma farmacéutica: Aspirina ®, Asprin ®, Cardioprotect ®, Pecsalisyl ® (Fuentes, 1992; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Madisson y Johnston, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

SALICILATO DE SODIO

1. Nombre genérico: Salicilato de sodio.



2. Origen y química: su nombre químico es ácido benzoico-2hydroxycy, sal monosódica, salicilato monosódico. Este fármaco se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro. Entre otras características se menciona que es una molécula con una mayor solubilidad en agua, alcohol y glicerina.

3. Acción farmacológica: tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos, antiplaquetarios y efectos uricosúricos, aunque en México su uso primordial es como agente queratolítico que se comercializa en forma de shampoos medicados.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se presenta con rapidez en el estómago y la porción superior del intestino delgado. *Distribución.*- se distribuye en el plasma entre 1 y 2 h. *Biotransformación.*- se hidroliza a ácido acético y salicilatos, por efectos de las esterasas de tejidos y sangre. *Excreción.*- la mayoría del salicilato se convierte en conjugados hidrosolubles que se eliminan por los riñones.

5. Farmacodinamia: es un inhibidor de la COX y puede actuar también como atrapador de oxígeno. Disminuye la formación de prostaglandinas y tromboxano A₂, pero no de leucotrienos y probablemente al igual que la aspirina también deprime el estímulo doloroso a nivel subcortical.

6. Posología: se presenta en el siguiente cuadro.

Cuadro 50. Dosificación en las diferentes especies domesticas.

Especie	Dosis
Ovino y porcino	1 - 3 g/ 2 veces al día.
Felino	No más de 25 mg/kg/día.
Canino	No más de 50 mg/kg/ 8 - 12 horas
Equino	8 - 20 g/caballo/ 12 - 24 horas

(Ruíz y Hernández, 2005)

7. Usos terapéuticos: se utiliza principalmente en casos de artritis, osteoartritis y artrosis en general por su prolongada acción terapéutica y excelente tolerancia. Así también se ha documentado su uso en

tendinitis, tenosinovitis, miositis, fibrositis, contusiones e inflamaciones post – operatorias, aunque como ya fue mencionado su uso primordial es como agente queratolítico que se comercializa en forma de ácido salicílico en shampoos medicados.

8. Reacciones adversas: puede producir gastritis e incluso se menciona que a dosis altas se puede presentar disminución de la audición y vértigo. En pacientes con afecciones primarias como Lupus Eritematoso generalizado puede producir hepatitis leve.

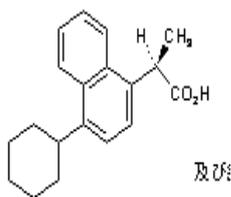
9. Contraindicaciones: hipersensibilidad a sus componentes, úlcera péptica, por otro lado se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

10. Interacciones: presenta sinergia con anticoagulantes, insulina, indometacina, sulfonamidas y penicilinas. Por otro lado presenta antagonismo con espironolactona y fenilefrina. Prolonga el efecto de los acidificantes de orina. Aumenta la irritación del tracto gastrointestinal (TGI) usado con corticosteroides, indometacina y pirazonas, como el metamizol sódico.

11. Forma farmacéutica: Arthidine ®, Artrifen ®, Entero-septol ®, Fibrocine ®, Fibro ress ®, Keratolux ®, Sarna sana ®, Shampoo lassy medicado ®, Timpakaps ® (Martín-Jiménez y Papich, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).

VEDAPROFENO

1. Nombre genérico: Vedaprofeno



2. Origen y química: es un AINE derivado del ácido aril propiónico que inhibe la síntesis de prostaglandinas.

3. Acción farmacológica: antiinflamatorio no esterooidal (AINE) con potente poder analgésico que además tiene efecto antipirético y desinflamatorio.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- administración PO, su efecto terapéutico posterior a su administración es a los 40 min. *Distribución.*- en suero sanguíneo se alcanzan niveles terapéuticos de un 86 – 100 % del total del vedaprofeno administrado y tiene una vida media de 11 a 12 h. *Biotransformación.*- se presenta en hígado por mecanismo de oxidación y conjugación. *Excreción.*- principalmente por orina.

5. Farmacodinamia: su acción es sobre la enzima ciclooxigenasa (COX) específicamente sobre la isoforma COX2.

6. Posología: perros 0.5 mg/kg/24 h con comida durante un máximo de 28 días.

7. Usos terapéuticos: se utiliza para control del dolor agudo a crónico de enfermedades osteomusculares, traumatismos, cirugías de tejido blando (postoperatorio) o enfermedades sistémicas, como artritis, periartrosis, displasia de cadera, panosteítis y osteoporosis.

8. Reacciones adversas: el vedaprofeno muestra un amplio margen de seguridad ya que puede ser administrado durante 28 días consecutivos a cinco veces más la dosis recomendada o bien hasta 90 días consecutivos a dosis normales, sin embargo se puede llegar a observar, reducción en la síntesis de prostaglandinas (PG), irritación, ulceración gastrointestinal y necrosis papilar renal (insuficiencia renal); es más probable que éstos efectos se presenten en pacientes anestesiados o si hay hipotensión, deshidratación u otros fármacos nefrotóxicos. A veces hay hepatotoxicidad y exacerbación de la insuficiencia cardíaca después de administrar un AINE. En toxicidad grave por sobredosis puede presentarse vómito, piroxia, acidosis metabólica, depresión, coma, ataques y hemorragia gastrointestinal. Para tratar la ingestión tóxica aguda es necesario tratar con un lavado gástrico, tratar la acidosis, alcalinizar la orina con bicarbonato sódico y una terapia de soporte.

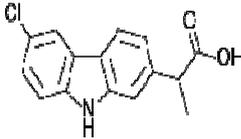
9. Contraindicaciones: no administrarlo si se sospecha de gastroenteropatía, neuropatía o cardiopatía, en síndromes hemorrágicos, cuando previamente se hayan producido reacciones a AINES o en perros con anorexia. No utilizar en animales con menos de 6 semanas de edad o en animales viejos, así mismo no se recomienda usar en gatos. Sin embargo, tiene la desventaja de que no está indicado en procesos dolorosos causados por quemaduras, aunque tampoco se sugiere administrar durante el parto.

10. Interacciones: Aumenta el riesgo de ulceración gastrointestinal si se utiliza con corticosteroides u otros AINES. Antagonizan los efectos hipotensores de los antihipertensores. El uso concomitante de diuréticos puede incrementar el riesgo de neurotoxicidad y por sus características físico – químicas no se debe mezclar con otras sustancias en la misma jeringa.

11. Forma comercial: Quadrisol 5 ® (Hellebrekers, 2002; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; PLM, 2007).

CARPROFEN

1. Nombre genérico: Carprofen, Carprofeno



2. Origen y química: es un agente AINE derivado del ácido propiónico que se encuentra en forma de polvo cristalino. Es prácticamente insoluble en agua y se disuelve libremente en alcohol a temperatura ambiente.

3. Acción farmacológica: al igual que otros AINES, tiene actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, probablemente debido a que inhibe a la ciclooxigenasa (COX 2), fosfolipasa A2 y síntesis de prostaglandinas.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra PO, donde este proceso es rápido, ya que por esta vía tarda de 1 - 3 h. Este fármaco muestra una biodisponibilidad superior al 90% y semivida de 8 h. *Distribución.*- se une hasta un 99% a proteínas plasmáticas, alcanzando niveles séricos máximos de 1 a 3 h post - dosis. *Biotransformación.*- se metaboliza en hígado, principalmente por glucoronidación y oxidación. *Excreción.*- se elimina fundamentalmente por heces un 80% y por orina un 20%, esto se debe a que tiene un cierto grado de recirculación enterohepática.

5. Farmacodinamia: inhibe a la ciclooxigenasa 2 en el proceso de síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

6. Posología: para perros y gatos se usa una dosis de 4.4 mg/Kg PO, no obstante puede darse una vez al día o dividido en dos tomas de 2.2 mg/Kg cada 12 h.

7. Usos terapéuticos: enfermedad articular degenerativa, además de proporcionar alivio del dolor y la inflamación asociada a osteoartritis, tumores óseos, displasia de cadera y panosteítis, entre otras afecciones del aparato músculo - esquelético. Así mismo, encuentra su mayor utilización en el control del dolor post - operatorio asociado a cirugía ortopédica y de tejidos blandos, principalmente en perros.

8. Reacciones adversas: es muy seguro este AINE ya que no se considera tóxico, sin embargo, puede haber pacientes que presenten vómito, diarrea, letargia, anorexia y aumento de apetito. A diferencia de

otros AINES, este fármaco es selectivo de las COX 2 por lo que las reacciones adversas disminuyen notablemente.

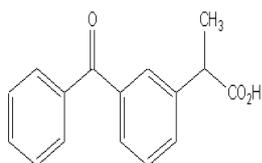
9. Contraindicaciones: en animales con trastornos hematológicos, como anemia hemolítica o enfermedad de von Willerbrand (esta última corresponde a una disfunción plaquetaria congénita en caninos). A pesar de su baja toxicidad, su uso en gatos debe ser vigilado, además debe usarse con precaución en animales geriátricos o en aquellos con enfermedades crónicas preexistentes (por ejemplo enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia hepática o renal).

10. Interacciones: debe evitarse la administración de carprofeno con otros fármacos que irriten el TGI, como por ejemplo, otros AINES, corticosteroides de administración oral u otros, como el nitroscanate micronizado que provocan intolerancia gástrica. Por otra parte, debido a que se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas, puede desplazar a otros fármacos y con ello provocar mayor toxicidad. Por otra parte, el probenecid incrementa la concentración sérica y la vida media del carprofeno. Así también, este AINE reduce el efecto diurético de la furosemida.

11. Forma farmacéutica: Rimadyl ® (Fuentes, 2002; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Maddison y Johnston, 2004; Wagner *et al.*, 2005; Plumb, 20006; Sumano y Ocampo, 2006).

KETOPROFEN

1. Nombre genérico: Ketoprofen, Ketoprofeno



2. Origen y química: es un agente AINE derivado del ácido propiónico que se encuentra en forma de polvo blanco. Es prácticamente insoluble en agua y se disuelve libremente en alcohol a temperatura ambiente.

3. Acción farmacológica: es un AINE que por su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, se usa mayoritariamente como preanestésico y analgésico no esteroidal.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es rápida al administrarse por vía oral. *Distribución.*- se une hasta un 93% a proteínas plasmáticas, alcanzando niveles séricos máximos de 2 h post – dosis. *Biotransformación.*- se metaboliza en hígado, principalmente por glucoronidación y oxidación. *Excreción.*- principalmente por orina.

5. Farmacodinamia: inhibe de forma específica a la COX2 en el proceso de síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

6. Posología: Perros 1 - 2 mg/kg/24h/IV, gatos 2 mg/kg/SC, caballos 2.2 mg/kg/IV, bovinos 3 mg/kg por día.

7. Usos terapéuticos: enfermedad articular degenerativa, además de proporcionar alivio del dolor y la inflamación asociada a osteoartritis, tumores óseos, displasia de cadera y panosteítis, entre otras afecciones del aparato músculo – esquelético. Así mismo, encuentra su mayor utilización en el control del dolor post – operatorio asociado a cirugía ortopédica y de tejidos blandos, principalmente en perros.

8. Reacciones adversas: es muy seguro este AINE ya que no se considera tóxico, sin embargo, puede haber pacientes que presenten vómito, diarrea, letargia, anorexia y aumento de apetito. A diferencia de otros AINES, este fármaco es selectivo de las COX 2 por lo que las reacciones adversas disminuyen notablemente.

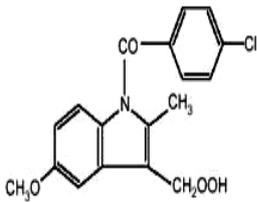
9. Contraindicaciones: a pesar de su baja toxicidad, su uso en gatos debe ser vigilado, además debe usarse con precaución en animales geriátricos o en aquellos con enfermedades crónicas preexistentes (por ejemplo enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia hepática o renal).

10. Interacciones: con warfarina y heparina se puede provocar torsión gastrointestinal y al igual que con los analgésicos anteriores debe evitarse la administración con otros AINES y corticosteroides, por el riesgo de potencializar efectos adversos.

11. Forma farmacéutica: Orudis ®, Orudis KT®, Ketofen ®, Ketofen 10% ® (Martín-Jiménez y Papich, 2002; Hanson y Maddison, 2004, Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006; Hanson y Maddison, 2008).

INDOMETACINA

1. Nombre genérico: Indometacina.



2. Origen y química: ácido 1 - (4 - clorobenzoil) - 5 - metoxi - 2-metil - 1H - indol - 3 - acético.

3. Acción farmacológica: es un AINE que se considera hasta diez veces más potente que la aspirina y al igual que ésta última también tiene efectos antipiréticos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por vía intramuscular o por vía oral. *Distribución.*- atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, por otra parte durante su distribución en sangre se ha mencionado que existe en el plasma en forma del compuesto original y de sus metabolitos denominados como desmetil-, desbenzoil- y desmetil-desbenzoil-, todos ellos en forma no conjugada. *Biotransformación.*- se conjuga con el ácido glucurónico. *Excreción.*- renal, principalmente dada por transformación metabólica y excreción biliar, aunque diversos autores citan que este fármaco tiene una considerable circulación enterohepática.

5. Farmacodinamia: la actividad la logra por su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de prostaglandinas. El efecto es más intenso sobre la COX-1 que sobre la COX-2, lo que explica sus efectos secundarios.

6. Posología: en perros se dosifica a razón de 0.2 mg/kg PO cada 12 - 24 h con reducción progresiva debido a su toxicidad, esto es para administrar 0.1 mg/kg PO sobre todo en inflamación del aparato locomotor. Caballos 200mg vía rectal o bien de uso tópico al 1.5%, la presentación granular se dosifica en alimento a 40g/450 kg de peso corporal y en pasta la dosis es de 10g/500 kg/PO.

7. Usos terapéuticos: se utiliza principalmente en el tratamiento de la osteoartritis moderada a severa; artritis reumatoide moderada a severa, incluyendo agudizaciones de la enfermedad crónica; espondilitis anquilosante moderada a severa; dolor agudo de hombro (bursitis subacromial aguda / tendinitis supraespinal), como tratamiento de la artritis gotosa aguda, de la artropatía degenerativa de la cadera, dolor lumbosacro, así como en el manejo de la inflamación, dolor e hinchazón consecutivos a operaciones ortopédicas o a maniobras de reducción e inmovilizaciones.

8. Reacciones adversas: malestar gastrointestinal, pancreatitis, cefalea, mareo, neutropenia, trombocitopenia y anemia aplásica.

9. Contraindicaciones: no se debe usar en pacientes con hipersensibilidad al producto, ni en pacientes con antecedentes de ataques agudos asmáticos, urticaria o rinitis, precipitados por AINE o ácido acetilsalicílico. No debe administrarse en pacientes con úlcera péptica o con antecedentes de ulceración gastrointestinal recurrente.

10. Interacciones: se presentan en el siguiente cuadro.

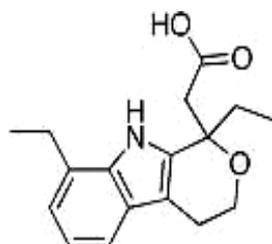
Cuadro 51. Fármaco y tipo de interacción.

Fármaco	Resultado de la interacción
Metrotexato	Disminuye la excreción.
Digoxina y aminoglucósidos	Aumento de la concentración plasmática.
Probenecid	Disminuye el metabolismo y el aclaramiento de los AINES.
Quinolonas	Aumenta el riesgo de convulsiones.
Ciclosporina	Aumenta el riesgo de toxicidad.
Antihipertensivos	Antagonismo del efecto antihipertensivo.
Diuréticos	Aumenta el riesgo de neurotoxicidad Disminuye el efecto diurético
IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y ARA-II (antagonistas de los receptores de la angiotensinaII)	Riesgo de insuficiencia renal y de hipercaliemia.
Litio	Disminuye la excreción de litio.
ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)	Aumenta el riesgo de hemorragia.
Ácido tiludrónico	Aumento de la biodisponibilidad de éste.

11. Forma farmacéutica: Caballo de poder ®, Inacid ®, Indofar ®, Indocid ®, Cu-Algesic ® (Martín-Jiménez y Papich, 2002; Ruiz y Hernández, 2005, Sumano y Ocampo, 2006-, Hanson y Maddison, 2008).

ETODOLAC

1. Nombre genérico: Etodolac.



2. Origen y química: es un fármaco derivado del ácido indol acético no esteroideo, que se caracteriza por ser un compuesto blanco, cristalino, insoluble en el agua, pero soluble en alcohol o DMSO (dimetil - sulfóxido).

3. Acción farmacológica: analgésico y antiinflamatorio no esteroide.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- rápida al administrarse por vía oral. *Distribución.*- se da por todo el organismo. *Biotransformación.*- se fija en un 99% a las proteínas plasmáticas, tiene un ciclo enterohepático. Su vida media en el plasma es de 7 h. *Excreción.*- se elimina en orina.

5. Farmacodinamia: es un inhibidor de la ciclooxigenasa y posee actividad antiinflamatoria. Al parecer el fármaco es uricosúrico.

6. Posología: 10 - 15 mg/kg PO para pequeñas especies.

7. Usos terapéuticos: manejo del dolor y la inflamación asociado a problemas de osteoartritis, por otro lado, este es un fármaco ideal para tratamientos prolongados.

8. Reacciones adversas: las manifestaciones más comunes de toxicidad incluyen vómitos, letargia, diarrea (que puede ser sanguinolenta), hipoproteinemia, irritación y úlceras en vías gastrointestinales, pero dichos efectos colaterales surgen con menor frecuencia con el etodolac que con otros AINES. En promedio, 5% de los sujetos que han ingerido el fármaco incluso durante un año interrumpen su consumo por presentar efectos colaterales, entre los cuales también pueden comprender erupciones cutáneas y manifestaciones en SNC.

9. Contraindicaciones: animales hipersensibles, o bien en hembras en estado reproductivo y/o lactación; sin embargo otros autores mencionan que perros menores de 12 meses de edad y gatos

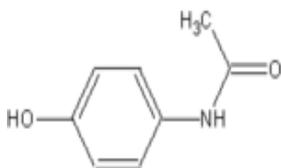
también se deben de incluir en las contraindicaciones. No obstante, sus efectos adversos se incrementan cuando se administra con otro antiinflamatorio no esteroide o corticosteroides.

10. Interacciones: cuando se administra con fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros medicamentos AINES, salicilatos, sulfonamidas y agentes antidiabéticos, se provoca aumento de los niveles séricos del Etodolac. Cuando la aspirina se usa simultáneamente, los niveles plasmáticos disminuyen y aumenta la probabilidad de efectos adversos en el intestino (pérdida de sangre). Así mismo, también puede reducir el efecto diurético de la furosemida.

11. Forma farmacéutica: EtoGesic ®, Piralox 100 ® (Martín-Jiménez y Papich, 2002; Ruíz y Hernández, 2005; Plumb, 2006).

ACETAMINOFÉN

1. Nombre genérico: Acetaminofén, Paracetamol.



2. Origen y Química: N - acetil - para - aminofenol y para-acetil-aminofenol, metabolito de la fenacetina, polvo blanco con un sabor amargo, soluble en agua hirviendo y ligeramente soluble en alcohol.

3. Acción Farmacológica: antipirético, analgésico esteroideal y uricosúrico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- rápida y completamente por vía oral, aunque se absorbe bastante bien por vía rectal, teniendo la ventaja de evitar el primer paso hepático. *Distribución.*- se da ampliamente por todo el organismo. *Biotransformación.*- se metaboliza principalmente en el hígado, donde la mayor parte se convierte en compuestos inactivos por formación de sulfatos y glucuronida, posteriormente es excretado por los riñones. Solamente una pequeña proporción se metaboliza mediante el sistema enzimático del citocromo P-450 en el hígado, por acción de las oxidasas mixtas, originando N-acetilbenzoquinoneimida que es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión. Su vida media en el perro es de 4 horas. *Excreción.*- en la orina conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico.

5. Farmacodinamia: actúa reduciendo la síntesis de prostaglandinas, compuestos relacionados con los procesos febriles y el dolor, inhibiendo la Ciclooxygenasa (COX).

6. Posología: perro 10 - 15 mg/kg cada 8 - 12 h PO. En el caso de los gatos no es recomendable su uso debido a su alta toxicidad. Equinos y bovinos de 20 - 28 g/animal PO.

7. Usos terapéuticos: se recomienda para analgésico oral en perros. En condiciones de más dolor, puede ser utilizado en combinación con fosfato de codeína oral. En infecciones de vías respiratorias y exantemáticas.

8. Reacciones adversas: muy tóxico en gatos y perros, donde puede producir necrosis hepática, necrosis tubular renal; por otro lado, en sobredosis produce anorexia, mareo y entumecimiento.

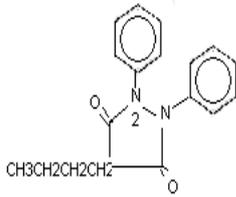
9. Contraindicaciones: en gatos se forman metabolitos tóxicos causando hematuria e ictericia. En los perros, por lo general no se recomienda el uso de acetaminofén durante la fase post-operatoria (primeras 24 horas) debido a un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Los tratamientos no deben ser prolongados ni con dosis excesivas, en particular en pacientes debilitados, deshidratados o con deficiencias en las funciones de hígado, corazón y riñón. Debe administrarse con gran cuidado a pacientes con discrasias sanguíneas.

10. Interacciones: en sobredosis puede potenciar los efectos de los anticoagulantes cumarínicos, hay aumento de insuficiencia hepática toxicidad cuando se utiliza con doxorubicina. El acetaminofén, no se recomienda para ser usado para la analgesia post-operatorio en los animales que recibieron anestesia inhalada (halotano). El uso crónico de ácido acetilsalicílico en combinación con otros analgésicos como el paracetamol puede llevar a patologías renales.

11. Forma farmacéutica: Tylenol ® (Ruíz y Hernández, 2002; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Plumb, 2006).

FENILBUTAZONA

1. Nombre genérico: Fenilbutazona



2. Origen y Química: es un derivado de la antipirina y la aminopirina, compuestos que tienen como núcleo básico la fenilpirazolona. Su nombre químico es 4 - butil - Ó, 2 - difenilpirazolidina - 3, 5- diona.

3. Acción Farmacológica: antiinflamatorio, antipirético, analgésico esteroideal y uricosúrico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- si se administra por vía PO puede ser inmediatamente antes o después de la comida para evitar molestias gástricas, al respecto, se absorbe bien por el TGI en suspensiones y polvos para el agua de bebida, alcanzando valores sanguíneos terapéuticos a los 30 minutos; también se aplica mediante administración parenteral (IV lenta o IM), por esta última la absorción es incompleta. Por PO del 90 - 98 % se une a las proteínas plasmáticas. *Distribución.*- se da ampliamente por todo el organismo. *Biotransformación.*- se metaboliza lentamente por hidroxilación aromática dando lugar al metabolito oxifenilbutazona y la hidroxifenilbutazona que también tienen actividad farmacológica. Su vida media en el perro es de 6 - 8. *Excreción.*- se excreta por orina logrando un efecto uricosúrico de gran valor en el tratamiento de la gota. Por otra parte, se excreta más rápidamente en orina alcalina.

5. Farmacodinamia: estabiliza los lisosomas presumiblemente y evita con esto la liberación encadenada de autacoides vasoactivos. El efecto final será una disminución de la capilaridad vascular. Además inhiben la síntesis de prostaglandinas, por acción sobre la Ciclooxigenasa (COX).

6. Posología: perro 22 mg / kg cada 8 h por vía IV o bien de 10 - 15 mg / kg cada 8 h PO, sin exceder de 0.8 g / día. En el caso de los gatos no es recomendable su uso debido a su alta toxicidad.

7. Usos terapéuticos: se recomienda para casos de torceduras, en el tratamiento sintomático de perros con osteopatía degenerativa, luxaciones, tendinitis, sinovitis, artritis traumática, osteoartritis, espondilitis anquilosante del perro y en casos de gota en Dálmatas, así también como coadyuvante en infecciones serias causadas por *Candida sp.*, *Criptococcus sp.*, o meningitis micóticas. En equinos se utiliza para el tratamiento de bursitis del tendón cutáneo, luxaciones menores, enfermedad navicular,

laminitis, sobrehueso, torceduras y enfermedades osteoartísticas. En el ganado vacuno se utiliza para el tratamiento analgésico y antiinflamatorio a largo plazo de procesos osteoarticulares variados.

8. Reacciones adversas: induce trastornos gastrointestinales como náusea, vómito, úlcera gástrica y duodenal. Si se acumula, favorece hemorragias intensas, éstasis biliar y degeneración renal, somnolencia, diarrea, urticaria, anemia, aumento de las enzimas hepáticas y de la creatinina, también se ha asociado a estados de confusión, cefalea, vértigo y sedación, así como depresión de la médula ósea. Otros efectos observables son: hepatopatías, nefropatías, fiebre, edema abdominal y facial, inapetencia, depresión. Los efectos tóxicos aparecen fundamentalmente sobre médula ósea y se caracteriza por una disminución de la actividad eritroblástica y una posible interferencia en los procesos de maduración de la línea mieloide.

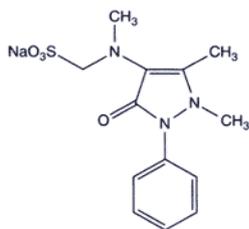
9. Contraindicaciones: no se debe administrar en gatos y en las demás especies se vigila que el paciente no presente signos de toxicidad. Al respecto, los tratamientos no deben ser prolongados ni con dosis excesivas, en particular en pacientes debilitados, deshidratados o con deficiencias en las funciones de hígado, corazón y riñón. En este sentido, debe administrarse con gran cuidado a pacientes con discrasias sanguíneas.

10. Interacciones: puede reducir el metabolismo de otros fármacos (es posible que inhiba a la citocromo oxidasa p-450). Por otro lado, el Fenobarbital, Pentobarbital y la Difenhidramina aceleran su biotransformación por estimulación del sistema microsómico hepático. Así mismo potencializa el efecto de los anticoagulantes. No obstante, asociado con ácido acetilsalicílico disminuye el efecto uricosúrico, pero aumenta las posibilidades de desarrollar úlcera gástrica. Con andrógenos y esteroides anabólicos disminuye el efecto androgénico. El probenecid aumenta la concentración de la fenilbutazona. La administración de ranitidina solo brinda protección parcial contra los efectos en la mucosa gastrointestinal.

11. Forma farmacéutica: Butazolidina ®, Buta-fenil compuesto ®, Butavem 200 ® (Shearn, 1982; Mota, 2000; Fuentes, 2002; Martín – Jiménez y Papich, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Insel, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

METAMIZOL SÓDICO

1. Nombre genérico: Metamizol sódico, Dipirona sódica, Aminopirina.



2. Origen y química: es de origen sintético y se clasifica como una pirazolona, ya que en su estructura química posee cetonas derivadas del pirazol.

3. Acción farmacológica: AINE con efectos antiinflamatorios leves, analgésicos, antipiréticos y antiespasmódicos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y por las vías parenterales, de hecho se puede administrar por las vías IM, IV, PO, Rectal. La administración con alimentos no interfiere con su efecto clínico, ya que se ha observado que se distribuye uniformemente en el organismo. *Distribución.*- se une a proteínas plasmáticas en un 58 % distribuyéndose por todo el organismo, incluidos líquidos corporales (en proporción a su contenido de agua). Puede utilizar como sitio de depósito al músculo. *Biotransformación.*- se metaboliza en hígado por oxidación y demetilación, para finalmente acetilarse; produciéndose 2 metabolitos activos y 2 inactivos que se detectan en el plasma, aún después de 48 h de la administración PO. El tiempo al que alcanza la respuesta máxima oral en casos febriles es 4 - 6 h, no obstante su promedio es de 1 - 2 h. *Excreción.*- se elimina en la orina, la que puede o no colorear de rojo, según el vehículo empleado en la forma farmacéutica. Al respecto sólo el 3 % del fármaco se excreta sin cambios.

5. Farmacodinamia: el mecanismo de acción es similar a otros AINES, esto es por la inhibición de la COX en sus isoformas 1 y 2, que a su vez da lugar a un fallo en la síntesis de prostaglandinas. Las acciones del fármaco son tanto centrales como periféricas, donde existe evidencia documentada de que el Metamizol actúa centralmente sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo para reducir la fiebre.

6. Posología: se presenta en el siguiente cuadro.

Cuadro 52. Dosificación de Dipirona en las diferentes especies domesticas.

Especie	Dosis y vía de administración
Equinos	5 – 22 mg/kg IM o IV
Caninos	12 – 25 mg/kg IV, IM u PO
Felinos	10 – 25 mg/kg IM
Bovinos	50 mg/kg IM o IV

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: cefaleas, neuralgias, dolores reumáticos y postoperatorio o de otro origen. También como antipirético, especialmente en pacientes en los que está contraindicado el ácido acetilsalicílico (aspirina). Por la vía IM se indica en el tratamiento del dolor de la fibra muscular lisa (antiespasmódico), además se indica como relajante muscular, por la analgesia que provoca.

8. Reacciones adversas: reacciones cutáneas, decaimiento, hipotensión, depresión del SNC, aunque también puede aparecer sedación. La administración SC puede causar irritación por lo que no es recomendada. Otras reacciones adversas documentadas son nausea, vómito, comezón de piel, dolor en el lugar de inyección, anemia hemolítica, temblores, hepatitis, neuropatías, hemorragia gastrointestinal y prolongación en los tiempos de sangrado.

9. Contraindicaciones: hipersensibilidad a pirazolonas como la Feprazona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona. Por otro lado, se considera que pacientes con agranulocitosis, discrasias sanguíneas y con alteraciones hematológicas preexistentes, también son contraindicación.

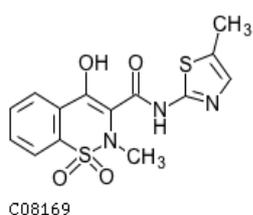
10. Interacciones: la administración concomitante de antiinflamatorios (AINES y Corticosteroides), anticoagulantes, hipoglucemiantes orales y Sulfonamidas, puede potencializar la acción de cada uno de ellos por separado, ya que los desplaza de su sitio de unión con las proteínas plasmáticas. Por otra parte, las fenotiacinas como el Maleato de Acepromacina puede ser un factor predisponente para que el paciente presente una hipotermia, cuando esta siendo medicado con Metamizol sódico. Este fármaco no deberá ser utilizado en animales que están recibiendo Fenilbutazona o barbitúricos, ya que la interacción de estos fármacos involucra competencia por el sistema microsomal hepático. Se ha descrito que el uso simultáneo de Litio con AINES aumenta la concentración plasmática de equilibrio del Litio, sin embargo éste hecho no ha sido reportado específicamente para el Metamizol. Existe la

posibilidad de que el Metamizol incremente las concentraciones plasmáticas de Metotrexato hasta niveles potencialmente tóxicos. Finalmente, pacientes con alteración renal previa o inducida por AINES están en mayor riesgo de presentar toxicidad, por lo que se recomienda ajustar la dosificación.

11. Forma farmacéutica: Analvet ®, Biodipirona ®, Dipironil ®, Quimipiridona ®, Conmel ®, Dolofur ®, Neo – Melubrina ® (Mariño, 1997; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Mota, 2002; Maddison y Johnston, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Insel, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

MELOXICAM

1. Nombre genérico: Meloxicam



2. Origen y química: es un AINE, que pertenece al grupo de los Oxicanos. Se presenta en forma de polvo amarillo pálido y a menos que se indique lo contrario, se debe conservar en refrigeración.

3. Acción farmacológica: es un antiinflamatorio no esteroideo, cuya acción se debe a que es un inhibidor selectivo de la Ciclooxigenasa 2 (COX – 2).

4. Farmacocinética: *Absorción.*- tras la administración PO, el Meloxicam tiene absorción rápida y completa, que no se ve modificada por la ingestión de alimentos. *Distribución.*- alcanza concentraciones plasmáticas pico luego de 2 - 5 h. La administración SC también se asocia con absorción rápida y completa, alcanzando niveles plasmáticos pico al cabo de 2 - 3 h. La vida media de eliminación plasmática es de 24 h en perros. Difunde bien hacia tejidos blandos, músculo esquelético, hueso y articulaciones. *Biotransformación.*- tiene metabolización hepática extensa en perros hasta producir metabolitos inactivos, que se eliminan por vía renal (25%) y biliar (75%). *Excreción.*- la eliminación renal es completa dentro de 96 h. La vida media de eliminación tras el suministro PO o SC es de 21 h en gatos, alcanzando niveles plasmáticos pico en 1.5 h después de su administración PO y SC. La biodisponibilidad asociada con ambas vías de administración es casi completa en Gatos.

5. Farmacodinamia: evita la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición selectiva de la COX – 2 en relación con la COX – 1, por lo que no afecta de forma grave la mucosa gástrica o la función renal. Esta seguridad precíclica se debe a su mecanismo de acción.

6. Posología: en los perros se prescribe en proporción de 0.2 mg/Kg vía PO o SC en dosis única, cuando se administra como preanestésico, sin embargo en casos de dolor agudo o crónico se sugiere suministrar 0.1 mg/kg/PO cada 24 h. Por el contrario en los Gatos la dosis inicial es de 0.3 mg/kg PO, seguida de 0.1 mg/kg cada 24 h vía PO durante 3 días. Para bovinos, cerdos y equinos la dosis es de 0.4 - 0.6 mg/kg.

7. Usos terapéuticos: dolor crónico músculo esquelético o de tejidos blandos, osteoartritis canina, manejo del dolor peri – operatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica o de tejidos blandos, o bien en pacientes que cursan con artritis reumatoide, osteoartritis, periartrosis, distensiones musculares, ataques de gota e inflamación, así como en casos de dolor secundario a procesos inflamatorios de tejidos blandos.

8. Reacciones adversas: dispepsia, náuseas, dolor abdominal, vómitos, constipación, flatulencia, anorexia, enfermedad ácido péptica, dermatitis, reacciones de fotosensibilidad, urticaria, foliculitis, prurito, cefalea, mareo, migraña, estupor, vértigo, depresión, insomnio, diuresis e hiperglucemia.

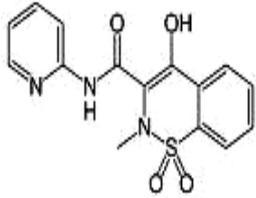
9. Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al principio activo o bien problemas gástricos preexistentes.

10. Interacciones: no administrar conjuntamente AINES, entre ellos los salicilatos, paraminofenoles, pirazolonas y derivados del ácido aminocotínico en dosis altas o por tiempo prolongado ya que se incrementa el riesgo de que se presenten las reacciones adversas. Así mismo este fármaco potencializa la acción de los anticoagulantes orales y parenterales, así como la del Litio y Metotrexato.

11. Forma farmacéutica: Metacam ®, Aflamid ®, Dolocam ®, Medican ®, Meflen ®, Meloxivet ® (Martín-Jiménez y Papich, 2002; Maddison y Johnston, 2004; Insel, 2006; Plumb, 2006; PLM, 2007).

PIROXICAM

1. Nombre genérico: Piroxicam



2. Origen y química: es un AINE, que pertenece al grupo de los Oxicanos. Se presenta en forma de polvo amarillo pálido, al igual que el meloxicam y a menos que se indique lo contrario, las soluciones inyectables se deben conservar en refrigeración.

3. Acción farmacológica: es un AINE con actividad antiinflamatoria y analgésica potente, no obstante también posee efectos antipiréticos y antirreumáticos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- tras la administración PO, tiene absorción rápida y completa, que no se ve modificada por la ingestión de alimentos. *Distribución.*- alcanza concentraciones plasmáticas pico luego de 2 - 5 h. La administración SC también se asocia con absorción rápida y completa, alcanzando niveles plasmáticos pico al cabo de 2 - 3 h. La vida media de eliminación plasmática es de 24 h en perros. Difunde bien hacia tejidos blandos, músculo esquelético, hueso y articulaciones. *Biotransformación.*- tiene metabolización hepática extensa en perros hasta producir metabolitos inactivos, que se eliminan por vía renal (25%) y biliar (75%). *Excreción.*- la eliminación renal es completa dentro de 96 h. La vida media de eliminación tras el suministro PO o SC es de 21 h en gatos, alcanzando niveles plasmáticos pico en 1.5 h después de su administración PO y SC.

5. Farmacodinamia: evita la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición selectiva de la COX – 2 en relación con la COX – 1, por lo que no afecta de forma grave la mucosa gástrica o la función renal. Esta seguridad precíclica se debe a su mecanismo de acción.

6. Posología: Caninos, felinos y equinos de 0.3 - 0.6 mg/kg/ IM. Bovinos de 0.2 - 0.8 mg/kg/IM.

7. Usos terapéuticos: indicado para osteoartritis, miositis, espondilitis, en el posoperatorio, cuando se administra oxitetraciclina y es antipirético.

8. Reacciones adversas: poco efecto ulcerogénico y se ha informado de necrosis papilar renal en uso prolongado. Se contraindica en casos de hemofilia y sangrados gastrointestinales. Hipertensión y desorden de la coagulación. En perros causa cefalea, prurito y urticaria.

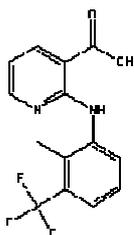
9. Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al principio activo o bien problemas gástricos preexistentes.

10. Interacciones: : no administrar conjuntamente AINES, entre ellos los salicilatos, paraminofenoles, pirazolonas y derivados del ácido aminocotínico en dosis altas o por tiempo prolongado ya que se incrementa el riesgo de que se presenten las reacciones adversas. Así mismo este fármaco potencializa la acción de los anticoagulantes orales y parenterales, así como la del Litio y Metotrexato.

11. Forma farmacéutica: Pirex 80 ®, Piroxicam ®, Reugol ® (Martín-Jiménez y Papich, 2002, Ruíz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

FLUNIXÍN DE MEGLUMINA

1. Nombre genérico: Flunixin de meglumina, flunixina meglumina, meglumina de flunixino.



2. Origen y Química: es un derivado del ácido amino - nicotínico y químicamente es un compuesto aromático, cuyo nombre es ácido 2 - [[2 - metil - 3 - (trifluorometil) fenil] amino] - 3piridinocarboxílico.

3. Acción Farmacológica: antiinflamatorio no esteroidal (AINES).

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por vía IM o IV, donde su absorción es rápida y casi completa, donde sus efectos aparecen cerca de las 2 primeras h post - administración. *Distribución.*- tiene una vida media corta de aproximadamente 2.4 - 4 h, tiene una aparente afinidad por el exudado inflamatorio, donde queda atrapada, con lo cual su acción persiste hasta por 24 h (posible efecto fibrinolítico). *Biotransformación y Excreción.*- su eliminación es biliar y renal. La vida media de eliminación en gatos es de 0.7 - 1.5 h.

5. Farmacodinamia: es uno de los inhibidores más potentes de la COX, con lo que se bloquea la síntesis de prostaglandinas, aunque también inhibe la tromboxano sintetasa por lo que impide la agregación plaquetaria. En los animales se sabe que tiene propiedades analgésicas (superiores a la pentazocina, meperidina y codeína), antipiréticas y antiinflamatorias. Posee una eficacia similar a la fenilbutazona en trastornos músculo - esqueléticos.

6. Posología: se presenta en el cuadro.

Cuadro 53. Dosis sugeridas de Flunixin para diversos trastornos en las especies domésticas.

Especie	Padecimiento	Dosis
Caninos	Dolor quirúrgico	1.1 mg / kg IV, IM / 24 h (máximo 3 dosis).
	Pirexia	0.25 mg / kg IV, IM / 24 h (máximo 2 dosis).
	Procedimientos oftalmológicos	0.25 - 1 mg / kg IV, IM / 12 - 24 h (máximo 2 dosis).
	Obstrucción del TGI	0.5 mg / kg IV, IM / 12 - 24 h (máximo 3 dosis).
	Dolor crónico	1.1 mg / kg PO / 3 días e intervalos de 4 días de descanso.
Felinos	Dolor quirúrgico	0.25 - 1 mg / kg / 24 h (máximo 3 dosis).
	Pirexia	0.25 mg / kg IV, IM / 24 h (máximo 2 dosis).
Bovinos	Dolor quirúrgico	1.1 - 2.2 mg / kg / 12 - 24 h.
	Dolor por daño del nervio radial	250 - 500 mg / kg IV, IM / 24 h (si es necesario, repetir la dosis dejar pasar 2 - 3 días).
Equinos	Cólico	1.1 - 2.2 mg / kg IV, IM/ día (5 días).
	Dolor moderado a intenso	1.1 mg / kg IV, IM / 12 h.
Cerdos	Dolor quirúrgico	1.1 mg / kg IV, IM, SC / 8 - 12 h.
Aves	Dolor, choque o traumatismos	1 - 10 mg / kg IM.

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: los citados arriba, además de dolores músculo – esqueléticos, coadyuvante en el tratamiento del choque endotóxico y peritonitis séptica, conjuntivitis, trauma corneal, uveítis, coriorretinitis y panoftalmitis. Experimentalmente se ha utilizado en pacientes con enfermedad hepática y pulmonar causada por *E. coli*, así como en la prevención de la hipotensión sistémica, hipoxemia e hipertensión portal, como un tratamiento sintomático.

8. Reacciones adversas: ulceración gástrica, jadeo, salivación, vómito, temblores y en pacientes con insuficiencia renal preexistente, desarrolla necrosis renal. En la administración IM es muy irritante.

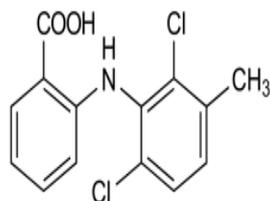
9. Contraindicaciones: es curioso, pero en México su uso no está completamente aprobado en los gatos, sin embargo representa una opción terapéutica en dosis únicas, al menos en esta especie. No deberá ser administrada durante la gestación.

10. Interacciones: se ha documentado disfunción renal significativa en perros anestesiados con metoxifluorano y administrado conjuntamente con cualquier AINE o Corticosteroide se promueve el riesgo de ulceración gástrica.

11. Forma farmacéutica: Finadine ®, Difluxina ® (Pulido *et al.*, 1996; Mariño, 1997; Sumano *et al.*, 2000; Fuentes, 2002; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Maddison y Johnston, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

ÁCIDO MECLOFENÁMICO

1. Nombre genérico: Ácido meclofenámico.



2. Origen y química: es un derivado del Fenamato, su fórmula estructural es N - (2 - 6 dicloro - m - talil) ácido antranílico. Cristal insoluble en agua

3. Acción farmacológica: antiinflamatorio, analgésico, antipirético.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es buena a partir del TGI. *Distribución.*- su concentración máxima en el plasma se alcanza en 0.5 - 4 h, algunos autores sugieren la presentación de un ciclo entero – hepático. *Biotransformación.*- se metaboliza por conjugación hepática con el ácido glucónico. *Excreción.*- se elimina por vía biliar.

5. Farmacodinamia: inhibe a la COX-1 principalmente, por lo que su acción es periférica y se considera de inhibición leucocitaria al sitio de la inflamación, con bloqueo de la síntesis de prostaglandinas.

6. Posología: se recomienda utilizar sólo en los perros, en proporción de 1 - 3 mg / kg cada 24 a 36 h PO o bien 2.2 mg/Kg una vez al día. La dosis recomendada para equinos es de 2.2 mg / kg PO de 5 - 7 días.

7. Usos terapéuticos: en casos de artritis, osteoartritis y miositis.

8. Reacciones adversas: puede causar problemas gastrointestinales y en períodos prolongados de administración predispone a úlceras, irritación gástrica, náusea, vómito, gastroduodenitis y hemorragias gastrointestinales. Se debe suspender la terapéutica cuando se presente cólico, diarrea,

disminución del apetito o cambios en la consistencia de la excreta, así como melena y disminución del hematocrito.

9. Contraindicaciones: no se administre en animales con enfermedad hepática, gastrointestinal, renal o asma, ni durante el último tercio de gestación, ya que retrasa el parto y provoca el cierre prematuro del conducto arterioso del feto. No se administra en gatos, por la toxicidad que representa para esta especie.

10. Interacciones: disminuye los efectos terapéuticos de otros AINES y causa nefrotoxicidad irreversible por necrosis papilar. En sobredosis hay vómito, náuseas, convulsiones, coma y muerte, donde el tratamiento consiste en lavado de estómago y administración de carbón activado. Con ácido acetilsalicílico puede aumentar la toxicidad sobre TGI y se disminuyen los niveles plasmáticos de ácido meclofenámico. Puede desplazar a otros fármacos que estén unidos a las proteínas plasmáticas como la fenitoína, salicilatos, sulfonamidas y anticoagulantes orales.

11. Forma farmacéutica: Meclomen ®, Namifen ® (Chávez, 2003; Ocampo *et al.*, 2004; PLM, 2007).

DICLOFENACO SÓDICO

1. Nombre genérico: Diclofenaco sódico, Diclofenaco.



2. Origen y química: derivado simple del ácido fenilacético, cuyo nombre químico es 2,2'- dihidroxi, 5,5' diclorodifenilmetano.

3. Acción farmacológica: antiinflamatorio no esteroide, analgésico, antipirético y antirreumático, pertenece al grupo de los AINES.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es de forma rápida vía PO e IM, alcanzando niveles máximos en plasma a las 2 - 3 h. La administración conjuntamente con alimentos retrasa la absorción, sin embargo la magnitud de su efecto es igual. *Distribución.*- El diclofenaco se fija en un 99.7% a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina. Su vida media en el plasma es de 1 - 2 h. Se realiza rápidamente por el organismo concentrándose en líquido sinovial. *Biotransformación.*- Se efectúa en hígado en parte por glucoronización de la molécula intacta pero ante todo por hidroxilación simple y múltiple

seguida por glucoronización. *Excreción.*- Alrededor del 60% de la dosis administrada se elimina en orina y 35% en bilis en forma de metabolitos, así también, menos del 1% se elimina como sustancia inalterada.

5. Farmacodinamia: tiene efecto específico sobre la inhibición de las ciclooxigenasas (1 y 2), posiblemente a través de un efecto central. Además disminuye las concentraciones intracelulares del ácido araquidónico libre en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso. También inhibe la biosíntesis de prostaglandinas que son las que desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre.

6. Posología: en perros y gatos en proporción de 6 - 10 mg / Kg. Por la vía oftálmica: 1 - 3 gotas / 3 veces al día, también en estas especies. Por otro lado, en Bovinos y porcinos se dosifica a razón de 2.5 mg / kg / día.

7. Usos terapéuticos: desinflamatorio para evitar los daños oculares tales como quemosis, tumefacción pedicular e infiltrados o pigmentos corneales; analgésico y antipirético, recomendado para dolor, fiebre e inflamación, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide, reumatismo extraarticular y dolor músculo – tendinoso.

8. Reacciones adversas: aproximadamente el 20 % de los pacientes puede presentar malestar gastrointestinal, gastritis irritativa y efecto ulcerogénico cuando se administra crónicamente (5 – 10 días consecutivos), dolores abdominales, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, flatulencia y en ocasiones cefaleas, aturdimiento, vértigo, eritemas, erupciones, urticaria, edema y trastornos de la función renal. La elevación de la alanino aminotransferasa hepática en el suero, ocurre con mayor frecuencia en los perros con el uso de éste fármaco que con el de otros AINES.

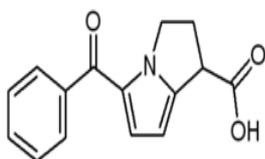
9. Contraindicaciones: úlcera péptica, hipersensibilidad a la sustancia activa, asma, urticaria, rinitis aguda, animales gestantes y lactando.

10. Interacciones: no se debe asociar a otros analgésicos AINES porque aumentan sus efectos ulcerogénicos. Este efecto se abate con el empleo de Famotidina, Ranitidina o bien Omeprazol.

11. Forma farmacéutica: Diclofen ®, N-Said-Pets ®, Diclofen ®, Diclovet 40 ®, Voltarén ®, Dolo-neurobión forte ®, Cataflam ®, Lertus CD ® (Martín-Jimenez y Papich, 2002; Madisson y Johnston, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Inssel, 2006; Katzung y Furst, 2007; PLM, 2007).

KETOROLACO

1. Nombre genérico: Ketorolaco, Ketorolac, Trometamina.



2. Origen y química: es de origen sintético y su nombre químico es ácido (+/-) - 5 bencil - 2,3 dihidro - 1H, pirrolizina - 1 - carboxilico, 2 - amino - 2 - hidroxmetil - 1,3 - propandiol.

3. Acción farmacológica: analgésico antiinflamatorio no esterooidal (AINE), pero también se ha documentado que su analgesia es moderada, así como su actividad antipirética es débil, por lo que su efecto es más antiinflamatorio.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar vía IM, oftálmica, PO, IV o sublingual; por vía PO se absorbe de forma rápida y su concentración plasmática máxima (0.7 - 1.1 mcg/ml) se alcanza al cabo de 44 min en promedio. *Distribución.*- es del 99 % en el plasma donde se encuentra unido a las proteínas. Su vida media es de 4 - 6 h. *Biotransformación.*- se da en hígado, mediante conjugación con ácido glucurónico. La p-hidroxilación es otra vía metabólica. *Excreción.*- su eliminación bajo la forma activa o sus metabolitos se da principalmente por vía renal en un 40 - 60 %; su depuración plasmática total es de 0.023 L / h / Kg en promedio.

5. Farmacodinamia: el Ketorolaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y no tiene efecto sobre los receptores opiáceos. Carece de propiedades sedantes y ansiolíticas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y por consiguiente, de la síntesis de prostaglandinas de tipo E.

6. Posología: en los perros PO de 5 - 30 mg IM o de 0.3 - 0.5 mg/Kg cada 8 - 12 h (máximo de 3 días). En infusión IV de 1 mg/Kg. Gatos: 0.25 mg/Kg cada 8 - 12 h (1 a 2 tratamientos). En vacas la dosis recomendada es de 1.1 mg /kg, caballos 40 mg en DT y en borregos 1 mg / kg.

7. Usos terapéuticos: analgésico no narcótico indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor post-operatorio, antipirético, esguinces, estomatitis, coadyuvante en las otitis, conjuntivitis y prurito.

8. Reacciones adversas: úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o rectal, melena, náuseas, dispepsia, dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, flatulencia, disfunción hepática, vómito, gastritis, eructos, sudoración, boca seca, nerviosismo, depresión y vértigo. Algunas veces se puede presentar también hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, edema, astenia, mialgia, somnolencia, mareos, cefalea, dolor en el sitio de inyección y aumento de peso. En aparato cardiovascular se localiza rubor, palidez e hipertensión. No genera tolerancia a diferencia de los agonistas opioides.

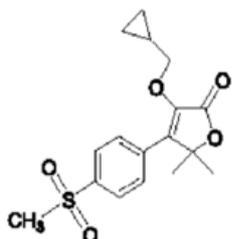
9. Contraindicaciones: úlcera péptica, perforación o sangrado gastrointestinal, así como aquellos individuos con alergias al mismo, o que cursen con el síndrome de pólipos nasales, angioedema y/o asma. También esta contraindicado en pacientes con alteraciones hematológicas, ya que este fármaco inhibe la agregación plaquetaria. No se recomienda en analgesia obstétrica y lactancia.

10. Interacciones: se puede utilizar en conjunto con morfina, butorfanol, buprenorfina y meperidina para el manejo del dolor moderado a severo. El uso combinado de estos fármacos da como resultado una reducción en la dosis requerida de los opiáceos. El uso de diuréticos incrementa el riesgo de producir una falla renal. El Ketorolaco puede incrementar la concentración de niveles séricos de litio y del metotrexato, predisponiendo así a la toxicidad por disminución de excreción. Por otro lado, el Probenecid reduce la depuración de Ketorolaco, lo cual aumenta su la concentración plasmática. No tiene un fármaco antagónico, pero en los perros para reducir las ulceraciones se ha utilizado la combinación de Misoprostol, Ranitidina, Nizatidina y Sucralfato por vía PO.

11. Forma farmacéutica: Dolo-vet ®, Acularen ®, Donet ®, Dolac ® (Fuentes, 2002; Martín-Jiménez y Papich, 2002; Maddison y Johnston, 2004; Ocampo *et al*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Insel, 2006; Katzung y Furst, 2007; PLM, 2007).

FIROCOXIB

1. Nombre genérico: Firocoxib.



2. Origen y química: compuesto cristalino blanco, nombre químico 3 - (ciclopropilmetoxi) - 4 - (4(metilsulfonil) fenil) - 5,5 - dimetilfuranone.

3. Acción farmacológica: antiinflamatorio no esterooidal (COX-2 selectivo) con efecto antipirético y analgésico.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se puede administrar vía PO. *Distribución.*- es del 96 % en el plasma donde se encuentra unido a las proteínas. Su vida media es de 8 h. *Biotransformación.*- se da en hígado, mediante desalquilación y glucoronidación. *Excreción.*- su eliminación se da principalmente por bilis y el tracto gastrointestinal.

5. Farmacodinamia: su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y por consiguiente, de la síntesis de prostaglandinas.

6. Posología: en perros PO de 5 mg/kg cada 24 h

7. Usos terapéuticos: indicado para el control del dolor e inflamación asociados con osteoartritis en los perros, así como en la reducción de la cojera en caballos.

8. Reacciones adversas: vomito, diarrea repetida, sangre fecal, pérdida súbita de peso, anorexia, letargia, degradación de los parámetros bioquímicos renales o hepáticos.

9. Contraindicaciones: no utilizar en animales gestantes o en lactación, que tengan menos de 10 semanas de edad o pesen menos de 3 kg, que padezcan hemorragia gastrointestinal, discrasia sanguínea o trastornos hemorrágicos.

10. Interacciones: no administrar simultáneamente con otros AINEs o glucocorticoides, debe administrarse con precaución cuando se utilice conjuntamente con moléculas que actúan sobre el flujo renal, como los diuréticos, con cualquier otra sustancia que presente un alto grado de enlace a proteínas, puede competir para enlazarse con estas si se usa simultáneamente provocando efectos tóxicos.

11. Forma farmacéutica: Previcox 57 mg ®, Previcox 227 mg ®, Previcox 8.2 mg/g ®, (Sumano y Ocampo, 2006, Hanson y Maddison, 2008).

6.24 Preanestésicos.

Se define así a todas aquellas sustancias que son administradas antes de un anestésico, con la finalidad de disminuir la ansiedad, así como los efectos indeseables del anestésico. De esta manera lo que se pretende es proporcionar una inducción suave de la anestesia (Sumano y Ocampo, 2006).

De hecho lo que se pretende con la medicación preanestésica es lo siguiente:

1. Contención química y facilitar el manejo del paciente.
2. Proporcionar analgesia (esto se logra con la administración de agonistas alfa 2 adrenérgicos, opiáceos, AINES y anestésicos locales).
3. Evitar la secreción salival y la defecación del paciente durante el acto quirúrgico, para lo cual se sugieren a los anticolinérgicos.
4. Reducir la ansiedad y el miedo (tranquilizantes y sedantes).
5. Disminuir los requerimientos anestésicos.
6. Proporcionar una inducción y recuperación tranquila (Ibancovich y García, 2006).

Los agentes preanestésicos se dividen en los siguientes grupos como lo muestra esta clasificación.

Clasificación.

- Parasimpaticolíticos o anticolinérgicos.
Atropina y Glucopirrolato
- Tranquilizantes.
Fenotiazínicos (Acepromacina y Propionilpromacina)
Agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos (Xilazina, Romifidina, Detomidina, Dexmedetomidina)
Benzodiacepinas (Diazepam y Midazolam)
Butirofenonas (Azaperona y Droperidol o dehidrobenzoperidol)
- Analgésicos narcóticos.
Agonistas puros como la morfina, meperidina, oximorfona, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo, que actúan con gran afinidad hacia los receptores μ .

Agonistas – antagonistas: éstos agentes actúan como agonistas totales ó parciales de los receptores opiáceos. Ejemplo de ello son el butorfanol, nalorfina, buprenorfina y nalbufina, que se utilizan de forma frecuente para revertir los efectos de los agonistas puros y generar analgesia. Su actividad agonista es sobre receptores κ y su efecto antagonista es sobre los μ . Antagonistas de receptores opiáceos, que son aquellos que evitan la acción de los agonistas puros y/o parciales en sus receptores. Algunos ejemplos son la naloxona, naltrexona y nalmefeno.

- AINES.

Carprofén, Meloxicam, Flunixin de meglumina, Ketorolaco, Etodolac y Ácido Tolfenámico, que son los principales AINES usados como preanestésicos.

- Neuroleptoanalgésicos.

Diazepam – Butorfanol

Acepromacina – Butorfanol

Propionilpromacina – Butorfanol

Acepromacina – Xilazina

Acepromacina – Oximorfona

Acepromacina – Meperidina

Fentanyl – Droperidol, entre otras mezclas que ya fueron citadas en el capítulo correspondiente.

- Anestésicos locales

Lidocaína, Bupivacaína, Mepivacaína y Procaína.

- Antibioterapia.

- Terapia de Fluidos.

- Anestésicos no barbitúricos

Propofol, Etomidato y Propanidido.

- Relajantes Musculares.

Atracurio, Pancuronio, Vecuronio, Xilazina, Diazepam

- Sedantes.

Xilazina, Detomidina y Medetomidina

- Tiobarbitúricos.

Tiopental sódico

- Anestésicos Disociativos.
 - Ketamina
 - Tiletamina
- Anestésicos esteroidales.
 - Gliceril Guayacol Éter

Algunos de los grupos antes mencionados, ya han sido explicados en capítulos anteriores de la presente obra, así que sólo se presentarán generalidades del objetivo primordial de la utilización de preanestésicos.

1. Parasimpaticolíticos o Anticolinérgico.

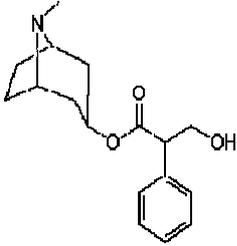
Estos fármacos (sulfato de atropina y glucopirrolato) bloquean a los receptores de la acetilcolina en las terminales postganglionares de las fibras colinérgicas del SNA, siendo parte esencial del protocolo de sedación en pacientes con bradicardia (Sumano y Ocampo, 2006).

La administración de anticolinérgicos tiene como principal objetivo el evitar la acción de la acetil colina en los receptores muscarínicos y con ello prevenir la secreción salival, defecación y el estímulo vagal. No se deben administrar anticolinérgicos en aquellos pacientes con taquicardia, ya que se predispone a focos ectópicos y se aumenta el riesgo de arritmias ventriculares sobre todo cuando se utilizan anestésicos que sensibilizan el miocardio a la acción de las catecolaminas (Halotano y Ketamina). Por otra parte, el abuso de estas sustancias puede provocar disminución de los movimientos intestinales e íleo paralítico (Ibancovich y García, 2006).

Por ello, a continuación se presenta la descripción farmacológica de estos dos anticolinérgicos.

ATROPINA

1. Nombre genérico: Sulfato de Atropina.



2. Origen y química: se obtiene a partir de la solanacea *Atropa belladonna*, aunque también se encuentra en *Datura stramonium*. Es una mezcla racémica de la d-hiosciamina y l-hiosciamina.

3. Acción Farmacológica: es antagonista de la acetilcolina (anticolinérgico o parasimpaticolítico), con lo cual disminuyen los efectos farmacológicos de los impulsos nerviosos parasimpáticos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es rápida por vía PO, IM, SC, ocular, tópica o inhalada. *Distribución.*- se absorbe rápido por todo el organismo, inclusive atravesando la barrera placentaria. *Biotransformación.*- es metabolizado en el hígado por hidrólisis. *Excreción.*- se elimina por orina en un 30 - 50% en su forma activa.

5. Farmacodinamia: compete por los receptores colinérgicos muscarínicos y al ocuparlos evita que la acetilcolina produzca su acción estimulante efectora. En corazón produce bloqueo de los efectos desaceleradores del nervio vago sobre el marcapasos, que da lugar a un dominio simpático y por lo tanto, a un incremento de la frecuencia y gasto cardiaco. La atropina puede producir una estimulación vagal a nivel de los núcleos de origen central, lo que puede producir una presión cardiaca, sin embargo, este efecto paradójico es raro. En la musculatura lisa de los vasos sanguíneos no se observa efecto alguno porque no posee inervación parasimpática. En el aparato respiratorio se produce una broncodilatación por inhibición de los efectos parasimpáticos, pero este efecto no es directo. En el ojo bloquea el III par craneal, con lo que inhibe la contracción del músculo ciliar del iris y músculo ciliar del cristalino, causando midriasis o inhibición de la respuesta pupilar de la luz. Disminuye en general las secreciones de las glándulas salivales, sudoríparas, bronquiales, gastrointestinales. Se ha considerado que aumenta la temperatura corporal, disminuye la formación de las lágrimas y hay una resequeza conjuntival.

6. Posología: caninos y felinos en dosis de 0.022 - 0.088 mg/kg como preanestésico y como tratamiento de la toxicidad colinérgica (intoxicación por organofosforados) se sugiere se empleen de 0.2 - 2 mg/kg bajo el siguiente protocolo: un cuarto de dosis IV y el resto SC. En solución oftálmica se

aplica al 1%. En equinos, porcinos y aves la dosis es de 0.044 mg/kg IM, SC o IV. Al utilizarla como preanestésico en bovinos, ovinos y caprinos se requieren de 0.06 - 0.12 mg/kg IM, SC o IV.

7. Usos terapéuticos: antiespasmódico en la hipermotilidad de vías gastrointestinales, cólicos renales y/o biliares por cálculos, disminuye la hipertonicidad de la vejiga urinaria y uterina, anti-secretor para mantener las vías respiratorias libres antes de la anestesia, restablece la frecuencia cardiaca y presión arterial, durante la anestesia cuando la estimulación vagal producida por la manipulación quirúrgica causa una súbita disminución de la frecuencia del pulso y de la actividad cardiaca, lo que evita el síncope vagal y la bradicardia grave. En oftalmología se utiliza para producir midriasis y para destruir adherencias en iris y cristalino, sin embargo se ha observado que los pacientes permanecen hasta un día con midriasis. Por otra parte se emplea para contrarrestar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, como los organofosforados, carbamatos y en general de todos los colinérgicos.

8. Reacciones adversas: nerviosismo, alucinación, pupilas dilatadas, colapso respiratorio, excitación, debilidad, boca seca, piel enrojecida, fotofobia, visión borrosa, disuria, confusión, incoordinación muscular, disfagia, estreñimiento, broncodilatación, colapso respiratorio, excitación, convulsiones, taquicardia y aumento de la presión sanguínea. En el caso de los rumiantes y equinos, se debe considerar también que en estos individuos al disminuir la motilidad de tracto gastrointestinal se puede provocar atonía ruminal y cólico, respectivamente, además de lo anteriormente señalado.

9. Contraindicaciones: no se administre en animales con problemas urinarios o hipertrofia prostática porque provoca retención urinaria grave. Tampoco se utilice en animales con historia clínica previa de cardiopatías, hipertensión arterial e hipersensibilidad.

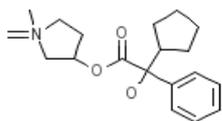
10. Interacciones: sinergismo con antihistamínicos, isoniacida, corticosteroides, procainamidas, quinidinas, meperidina, benzodiacepinas, cimetidina, nitrofurantoína y con otros anticolinérgicos como Tropicamida, Butil-hiosina, Bencetimida y Homatropina. Antagonismo con digitálicos, kaolin-pectina, metoclopramida, norepinefrina, metohexitona, pilocarpina, bicarbonato de sodio, vitamina C. Con lincomicina aumenta la diarrea y colitis. Con morfina disminuye la depresión respiratoria. Así también disminuye la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos.

11. Forma farmacéutica: Sulfato de atropina ®, Vitropina ®, Redotex ®, Redotex NF ®, Unipirona ®, xantropina ® (Fuentes, 2002; Hernández, 2002; Brown y Taylor, 2003; Martínez, 2003; Monteagudo, 2002; Dyke *et al.*, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

GLICOPIRROLATO

1. Nombre genérico: Glicopirrolato, Glucopirrolato.

2. Origen y química: es un análogo de la atropina, cuyo nombre químico es (1,1 – dimetil - 2, 3, 4, 5 - tetrahidropirro 1 – 3 - il) 2 – ciclopentil - 2 - hidroxil - 2 - fenil - acetato.



3. Acción Farmacológica: es antagonista de la acetilcolina (anticolinérgico o parasimpaticolítico) en los receptores muscarínicos, con lo cual disminuyen los efectos farmacológicos de los impulsos nerviosos parasimpáticos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- es rápida por vía IM, SC, IV, ocular, tópica o inhalada, ejerce un efecto más potente y prolongado que la atropina. Vía PO no se absorbe completamente. *Distribución.*- sus efectos se manifiestan en aproximadamente 30 min y se distribuye por todo el organismo, inclusive pasa la barrera placentaria, sin embargo no llega a SNC tan eficientemente como el sulfato de atropina. La semivida es de 4 - 6 h pero su efecto puede persistir hasta por 8 - 12 h, si bien su acción farmacológica comienza de manera más lenta en comparación con otros anticolinérgicos. *Biotransformación.*- solo una pequeña cantidad se metaboliza en el hígado por hidrólisis. *Excreción.*- se elimina por orina y las heces en su forma activa, aunque este proceso de eliminación se prolonga en animales con enfermedades renales o del TGI.

5. Farmacodinamia: compite por los receptores colinérgicos muscarínicos y al ocuparlos evita que la acetilcolina produzca su acción estimulante efectora. En corazón produce bloqueo de los efectos desaceleradores del nervio Vago sobre el marcapasos, que da lugar a un dominio simpático y por lo tanto, a un incremento de la frecuencia y gasto cardiaco. La atropina puede producir una estimulación vagal a nivel de los núcleos de origen central, lo que puede producir una presión cardiaca, sin embargo, este efecto paradójico es raro. En la musculatura lisa de los vasos sanguíneos no se observa efecto alguno porque no posee inervación parasimpática. En el aparato respiratorio se produce una

broncodilatación por inhibición de los efectos parasimpáticos, sin embargo este efecto no es directo. En el ojo bloquea el III par craneal con lo que inhibe la contracción del músculo ciliar del iris y músculo ciliar del cristalino, causa midriasis, inhibición de la respuesta pupilar de la luz. Disminuye en general las secreciones de las glándulas salivales, sudoríparas, bronquiales, gastrointestinales. Se ha considerado que aumenta la temperatura corporal, disminuye la formación de las lágrimas y hay una resequedad conjuntival.

6. Posología: caninos y felinos de 10 - 20 mcg / Kg SC, IM o IV, como preanestésico, esto es de 15 - 30 minutos antes de la anestesia.

7. Usos terapéuticos: antiespasmódico en la hipermotilidad de vías gastrointestinales, cólicos renales y/o biliares por cálculos, disminuye la hipertonicidad de la vejiga urinaria y uterina, anti-secretor para mantener las vías respiratorias libres antes de la anestesia, restablece la frecuencia cardiaca y presión arterial, durante la anestesia cuando la estimulación vagal producida por la manipulación quirúrgica causa una súbita disminución de la frecuencia del pulso y de la actividad cardiaca lo que evita el síncope vagal y la bradicardia grave. De forma particular, evita los bloqueos de segundo grado producidos por los agonistas alfa adrenérgicos como la Xilacina y Detomidina. En oftalmología se utiliza para producir midriasis y para destruir adherencias en iris y cristalino. Por otra parte, se emplea para contrarrestar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, como los organofosforados y los carbamatos.

8. Reacciones adversas: nerviosismo, alucinación, pupilas dilatadas, xeroftalmia, colapso respiratorio, excitación, debilidad, boca seca, piel enrojecida, fotofobia, visión borrosa, disuria, confusión, incoordinación muscular, disfagia, estreñimiento, broncodilatación, colapso respiratorio, excitación, convulsiones, taquicardia y aumento de la presión sanguínea. También se ha descrito que puede inducir una respuesta antisialogoga prolongada que va de 6 - 8 h.

9. Contraindicaciones: no se administre en animales con problemas urinarios o hipertrofia prostática porque provoca retención urinaria grave. Tampoco se utilice en animales con historia clínica previa de cardiopatías, hembras gestantes, pacientes con glaucoma e íleo paralítico.

10. Interacciones: tiene sinergia con otros anticolinérgico (Atropina, Prifinio, Homatropina), antihistamínicos, isoniacida, corticoesteroides (aumentan la presión intraocular), procainamidas,

meperidina, benzodiacepinas, fenotiacinas, cimetidina, nitrofurantoína, primidona, disopiramida, nitratos e hidroclorotiazida. No obstante muestra antagonismo con digitálicos, kaolin-pectina, metoclopramida, norepinefrina, metohexitona, pilocarpina, bicarbonato de sodio, vitamina C. Con lincomicina aumenta la diarrea y colitis. Con morfina disminuye la depresión respiratoria. Así también disminuye la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos.

11. Forma farmacéutica: Robinal ®, Robinul ®, Tarodyl ® (Sumano *et al.*, 2000; Fuentes, 2002; Monteagudo, 2002; Serrano *et al.*, 2002; Brown y Taylor, 2003; Dyke *et al.*, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Ibancovich, 2005; Soberanes, 2005; Ibancovich y García, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

A continuación en los cuadros 54 y 55 se presentan las ventajas y desventajas del uso de anticolinérgicos, así como las principales diferencias entre el sulfato de atropina y el glicopirrolato.

Cuadro 54. Ventajas y desventajas del uso de anticolinérgicos como preanestésicos.

Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se puede usar en causas de aumento del tono vagal. 2. Cuando se aplica una mayor presión ocular o un estímulo quirúrgico se activa el reflejo óculo – cardiaco, el cual aumenta el tono vagal que como ya se mencionó los anticolinérgicos disminuyen. 3. Se puede combinar con analgésicos opiáceos (fentanilo, butorfanol, buprenorfina) 4. La administración de agonistas α 2 adrenérgicos, provoca bloqueos atrioventriculares, hipotensión, bradicardia y vómito que regularmente se controlan con anticolinérgicos. 5. Reducción de la salivación (sin embargo esto puede ser una desventaja que se enlista en el punto cinco de la siguiente columna). 6. Inhibición de los efectos muscarínicos por parasimpaticomiméticos indirectos (Neostigmina) o irreversibles (organofosforados). 7. Reducción del volumen y la acidez de las secreciones gástricas. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Taquicardia sinusal. 2. Predispone a contracciones ventriculares prematuras. 3. Reseca la boca. 4. Reduce la motilidad (íleo paralítico). 5. Aumenta la viscosidad de las secreciones respiratorias. 6. Relaja el esfínter esofágico inferior, predisponiendo a reflujo. 7. En pacientes con aumento del tono simpático (hipertiroidismo) predispone a contracciones ventriculares prematuras.

Ibancovich y García, 2006)

Cuadro 55. Diferencias entre los dos anticolinérgicos.

Atropina	Glicopirrolato
Farmacognosia: derivado de la belladona.	Farmacognosia: cuaternario de amonio.
Cruza la barrera hematoencefálica y placentaria.	No cruza la barrera hematoencefálica y placentaria.
Inicio de acción inmediata.	Lento inicio de acción (se administra con 30 minutos de antelación a la cirugía).
Dosis en el perro y gato (0.02 – 0.04 mg/kg/IM, IV, SC) Disponible en México	Dosis en el perro y gato (0.005-0.01 mg/kg/IM, IV, SC).

(Ibancovich y García, 2006)

2. Tranquilizantes.

Estos fármacos tienen como ventaja el permitir un fácil manejo del animal durante la inducción de la anestesia, sin embargo también reducen la cantidad requerida de anestesia general y particularmente los derivados fenotiacínicos, inhiben el vómito mediante su acción antiemética. Así mismo, con el uso de tranquilizantes como preanestésicos, la recuperación de la anestesia es suave, libre del forcejeo y sin gemidos; por otra parte, se necesita poco intervalo entre la inyección del preanestésico y del agente anestésico (Sumano y Ocampo, 2006).

Sin embargo, en la utilización de los mismos no todo es bueno, así que en los siguientes párrafos se mencionan algunas de las desventajas que tienen estos fármacos:

- No producen anestesia, además de que ocasionalmente pueden ocurrir reacciones severas e incluso la muerte.
- Las personas que manejan tranquilizantes pueden ser sensibilizadas, de esta manera pueden padecer urticaria y prurito.
- El costo de estos en la mayoría de los casos es mucho mayor, que el de la combinación de la morfina-atropina, para obtener una buena tranquilización.
- Los derivados fenotiazínicos deprimen el SNC, porque actúan sobre los ganglios basales, hipotálamo, sistema límbico, tronco cerebral y sistema reticular activador. Cuando se emplea en animales en estado de shock el bloqueo alfa puede producir hipotensión fatal, ya que al mismo tiempo se provocan bloqueos atrio – ventriculares.

- Deprimen el centro termorregulador.
- Algunos de ellos, como los fenotiacínicos y los alfa adrenérgicos pueden provocar erección y prolapso temporal o permanente del pene en caballos sementales.
- Los fenotiacínicos y butirofenonas tienen un efecto antidopaminérgico central y periférico y a dosis altas son responsables de reacciones extrapiramidales, efectos parkinsonianos y temblores musculares.
- Debido a los efectos paradójicos de las butirofenonas (por sí solas), no son fármacos que se empleen con frecuencia en el perro y el gato.
- Los fenotiacínicos disminuyen el umbral convulsivo, por lo que su uso no se recomienda en animales epilépticos (Ruiz y Hernández, 2005; Ibancovich y García, 2006).

A continuación, se presenta en términos generales la utilización de los neurolépticos como preanestésicos, mencionando estas aclaraciones por grupos.

Derivados de la Fenotiazina.

Se usan para inducir sedación y aliviar la ansiedad antes de la inducción anestésica. Se recomiendan también para tranquilizar o sedar al animal antes de un examen físico, un proceso diagnóstico o para transportarlo, así como para evitar que se lama las heridas o mordisqueen los vendajes y cabestrillos. Entre las ventajas que tienen se ha citado que son antieméticos eficaces, por lo que con su uso se disminuye la incidencia de vómitos perioperatorios (Pereira y González, 2002). Su efecto adrenolítico reduce la sensibilización del miocardio a las catecolaminas que ocasionan el Halotano y los anestésicos disociativos (Ibancovich y García, 2006).

Sin embargo, sus desventajas son que contribuyen a disminuir el umbral de la convulsión, por lo que no se sugiere su uso en pacientes epilépticos. En este sentido, los fenotiacínicos y también las butirofenonas ocasionan hipotensión por un bloqueo alfa 1 adrenérgico agravando los efectos hipotensores de otros anestésicos. No obstante, en pacientes sanos y con estabilidad hemodinámica a la dosis recomendada, la tensión arterial se mantiene sin cambios. Por el contrario en animales críticamente enfermos es común observar hipotensión severa (Ibancovich y García, 2006).

Así mismo se ha reportado que las razas grandes de perros como los molosoides, pastor alemán y de perros de raza mediana como el Bóxer, están predispuestos a desarrollar un efecto de profunda depresión del SNC con la administración de fenotiacínicos, por lo que se recomienda no exceder de 3 mg del total de la dosis en estos casos (Ibancovich y García, 2006).

Cuadro 56. Dosificación del Maleato de Acepromacina (calmivet, promace).

Especie	Dosis y vía de administración
Caninos y felinos	0.1 - 0.5 mg/kg IV.
Equinos	0.1 - 2 mg/kg IV.
Bovinos	0.2 - 1 mg/kg IV ó IM.
Porcinos	0.5 - 1 mg/kg IV ó IM.
Ovinos	0.5 - 1 mg/kg IV.

(Ruiz y Hernández, 2005)

Los fenotiacínicos y las butirofenonas poseen propiedades antihistamínicas, antieméticas y anticolinérgicas, pero la diferencia en su uso a nivel clínico radica en que los primeros tienen una acción de 4 – 6 horas, lo cual favorece una mejor recuperación anestésica; a diferencia de las butirofenonas que poseen un tiempo de acción de aproximadamente 2 horas (Ibancovich y García, 2006).

Derivados de la butirofenona.

Se considera que este grupo tiene mayor selectividad por los receptores α_1 . Así mismo, su capacidad de bloquear receptores α_2 – adrenérgicos, entre otros de tipo muscarínico, serotoninérgicos de tipo 2 e histaminérgicos. En medicina veterinaria su uso no es muy común y se limita a la especie porcina. Sin embargo, éstos son fármacos potentes y deberían ser considerados como herramientas valiosas en otras especies, como es el caso de los caninos (Laredo *et al.*, 2001).

Derivados de la Benzodiazepina.

Su efecto es directamente sobre el sistema límbico, tálamo e hipotálamo y los neurotransmisores donde actúan son la acetilcolina, catecolaminas, serotonina, glicina y el ácido gama

amino butírico (GABA), así mismo poseen un amplio espectro anticonvulsivo, por lo que son de gran utilidad en pacientes con *estatus epilepticus* y/o convulsivos, no obstante, entre sus desventajas es que a dosis altas disminuyen la presión sanguínea y la respiración (Laredo *et al.*, 2001).

Las benzodiazepinas que más se utilizan como preanestésicos son el Diacepam, Midazolam y Zolacepam. Estos fármacos han demostrado ser excelentes tranquilizantes y sedantes en la medicina humana; sin embargo en los perros y gatos dosis de 0.5 mg/kg por vía IM o IV no generan efecto de tranquilización o sedación en más del 70% de los casos (excepto pacientes críticamente enfermos), y por el contrario se han observado efectos paradójicos de excitación (Ibancovich y García, 2006).

La principal indicación de las benzodiazepinas en el perro y el gato, es la de controlar cuadros convulsivos y evitar la catalepsia provocada por los anestésicos disociativos. El diazepam contiene propilenglicol por lo que su administración IM es dolorosa. Por vía IV la velocidad de administración debe ser lenta, ya que se puede generar depresión cardiovascular o tromboflebitis (Ibancovich y García, 2006).

Por otro lado, el Midazolam es hidrosoluble lo cual no genera irritación en el sitio de aplicación y su administración IV no ocasiona tromboflebitis ni cardiotoxicidad. La combinación de estos fármacos con opiáceos es recomendada en pacientes debilitados pues proporciona mayor estabilidad cardiovascular (Ibancovich y García, 2006).

Cuadro 57. Dosificación del Diazepam (kusal, valium).

Especie	Dosis y vía de administración
Caninos y felinos	0.22 – 0.44 mg/kg IV.
Equinos	0.22 – 0.088 mg/kg IV.
Bovinos, caprinos y porcinos	0.022 – 0.088 mg/kg IV.

(Ruiz y Hernández, 2005)

Entre las ventajas que sobresalen del uso de benzodiazepinas es que se puede administrar el fármaco antagónico y que va a competir por los receptores específicos, por lo que una depresión del SNC puede ser revertida con Flumazenil a razón de una parte de éste por 13 partes de Diacepam o

Midazolam. La vida media de este antagonico de benzodicepinas es de 60 minutos, al respecto, también cabe aclarar que la intoxicación con benzodicepinas no es algo común por lo que la administración de Flumazenil tampoco lo es en la práctica clínica, sin embargo a pesar de no ocurrir con frecuencia la sobredosis de Diacepam o sus análogos es fundamental conocer que existen formas de cómo revertir los efectos adversos (Ibancovich y García, 2006).

Agonistas alfa 2 – adrenérgicos.

Posiblemente sean el grupo más utilizado para conseguir sedación en el período pre – operatorio, ya que actúan mediante la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos centrales, lo cual produce la inhibición de la recaptación sináptica de noradrenalina. Por otro lado, también se ha comprobado que en su mecanismo de acción se ven incluidos receptores colinérgicos, serotoninérgicos, histamínicos H_2 y opiáceos, estando éstos posiblemente relacionados con su efecto analgésico y sus cualidades miorrelajantes. Por lo que se consideran de gran importancia en la práctica veterinaria (Pereira y González, 2002).

Sin embargo, poseen reacciones adversas que al menos en el aparato cardiovascular se han descrito los siguientes: inicialmente se presenta un breve período de hipertensión seguido de disminución del gasto cardiaco e hipotensión, así también un aumento del tono vagal que ocasiona una bradicardia sinusal, bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado, aunque también se ha asociado a disociación atrio – ventricular, por tal motivo no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular y arritmias pre – existentes. Por otro lado, en aparato respiratorio cuando se administran solos no existen cambios en la ventilación, pero cuando se combinan con opiáceos y anestésicos fijos y/o inhalados es común que se presente depresión respiratoria (Ruiz y Hernández, 2005; Ibancovich y García, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

Entre otros efectos se ha observado vómito, aerofagia en perros mayores de 25 kg debido a la relajación de esfínter esofágico inferior y disminución de los movimientos gastrointestinales (en este sentido, se tendrá especial atención en aquellos pacientes que estén predispuestos a vólvulo y dilatación gástrica). Así mismo, también se contraindica su uso en pacientes diabéticos, ya que existe una disminución importante en la producción de insulina con éste fármaco. Finalmente, también se

puede mencionar que puede existir aumento del tono uterino, lo cual puede ocasionar inicio del trabajo de parto o aborto (Ibancovich y García, 2006).

La mayor ventaja del uso de agonistas α 2 adrenérgicos es que se cuenta con antagonistas específicos como la yohimibina, tolazolina y atipamezol. No obstante, de estos la tolazolina es un potente agonista de los receptores H_2 , por lo que se asocia a sangrado gastrointestinal (Ibancovich y García, 2006).

Cuadro 58. Dosificación de Xilacina (rompún).

Especie	Dosis y vía de administración
Caninos y Felinos	0.44 – 1.1 mg/kg IV.
Equino	0.44 – 1.1 mg/ kg IV.
Bovinos	0.022 – 0.08 mg/Kg IV.
Caprinos	0.022 – 0.066 mg/kg IV.

(Ruiz y Hernández, 2005)

3. Analgésicos Narcóticos Opiodes.

Los opiáceos son potentes analgésicos narcóticos que elevan el umbral para el dolor y modifican la respuesta fisiológica frente al mismo por su acción sobre el tálamo. Su uso en preanestesia tiene la finalidad de evitar el dolor que puede provocar la cirugía, así como las situaciones dolorosas previas a ella (Ruiz y Hernández, 2005).

Al respecto, durante muchos años estos fármacos han demostrado ser una analgesia consistente y efectiva para el control del dolor de moderado a intenso, donde sus vías de administración pueden ser IV, IM, epidural, subaracnoidea o transdérmica (Ibancovich y García, 2006).

Los opioides agonistas puros se indican cuando se tiene que proporcionar analgesia intensa o bien cuando los AINES y los opioides agonistas – antagonistas no son capaces de controlar el dolor; mientras que los agonistas parciales se sugieren cuando se tiene que proporcionar analgesia en el dolor con intensidad de leve a moderada en donde los AINES no son capaces de abatir el dolor, así también

se indican para revertir los efectos de sedación profunda y depresión respiratoria de los agonistas puros, sin revertir totalmente el efecto analgésico (Ibancovich y García, 2006).

A continuación se hace un listado de las ventajas y desventajas del uso de opioides como preanestésicos y posteriormente en el cuadro 59 se muestra la clasificación de receptores opioides y sus efectos sistémicos, mientras que en el cuadro 60 se presentan las dosis recomendadas y su vía de administración.

Ventajas

- El animal se encuentra en un estado de sedación y es más dócil.
- Se reduce la cantidad de anestésico requerido normalmente.
- Evita la excitación durante la recuperación (gemidos y golpes).
- Reduce el dolor post – operatorio y ayuda a evitar el shock.
- Existe reducción de los requerimientos anestésicos proporcionando protección neurovegetativa.
- Son fármacos relativamente económicas.
- Poseen propiedades antitusígenas, lo cual mejora las características de entubación.
- Existe antagonista, que frecuentemente es la Naloxona.
- Pueden revertirse los efectos adversos como: sedación profunda y depresión sin reversión total de la analgesia.
- La administración intraarticular, epidural y transdérmica disminuye la incidencia de los efectos adversos que se observan por vía sistémica.

Desventajas

- Deprime la respiración y la presión sanguínea por lo que su utilización con depresores del SNC no es recomendable.
- Induce liberación de histamina, con vasodilatación y eventual hipotensión en especial cuando se aplica IV.
- Estimulación de 5-hidroxitriptamina provocando vómito.
- Existe riesgo de defecación.
- En muchas especies no es confiable, produciendo narcosis o excitación en bovinos, equinos, porcinos y felinos, aunque en felinos pequeñas dosis pueden ser efectivas.

- Debido a sus efectos irregulares, el uso de la morfina como agente preanestésico se restringe casi exclusivamente a caninos, ya que en especies como los gatos puede inducir liberación de histamina.
- Se requiere de licencia para narcóticos y deben ser llevados registros de su administración.
- Esta contraindicada en el shock (baja la presión sanguínea, la potencia cardíaca y la captación del oxígeno).
- El vómito y la defecación en ocasiones no son deseables, tal es el caso de la obstrucción intestinal o en la hernia diafragmática.
- Atraviesa la barrera placentaria e impide la iniciación de la respiración de los neonatos en el momento del alumbramiento.
- Promueve la descarga de ADH, lo que podría disminuir la diuresis hasta en un 90 %.

Cuadro 59. Diferencias entre los receptores μ , κ , σ , δ .

Receptor	Mu (μ)	Kappa (κ)	Sigma (σ)	Delta (δ)
Analgesia	Si	Si	No	Si
Respiración	Depresión	Mínimo o sin efecto	Estimulación	Depresión
Comportamiento	Euforia; excitación	Sedación	Excitación; disforia	Sedación
Pupilas	Midriasis	Midriasis	Midriasis	Miosis
Actividad locomotora	Incremento	Mínimo	Incremento	La mayoría de las ocasiones se incrementa
Opiode agonista	Morfina Meperidina Fentanilo Remifentanilo Buprenorfina Butorfanol	Morfina Meperidina Fentanilo Remifentanilo Buprenorfina Butorfanol Pentozacina Nalbufina	Butorfanol Pentozacina Nalbufina	Butorfanol Pentozacina
Opiode antagonista	Naloxona Butorfanol Nalbufina Pentozocina	Naloxona	Naloxona	Naloxona

(Ibancovich y García, 2006)

Cuadro 60. Dosificación de los principales analgésicos narcóticos opioides

Fármaco	Especie	Dosis
Morfina	Caninos	0.5 - 1 mg/kg IM, SC.
	Felinos	0.05 - 0.1 mg/kg IM, SC.
	Caninos y felinos	0.1 mg/kg Epidural.
	Equinos	0.11 - 0.22 mg/kg IV.
	Porcinos	0.44 - 0.88 mg/kg IV.
Meperidina	Canino	0.002 - 0.005 mg/kg + 0.03 - 0.06 mg/kg/h IV.
	Caninos y felinos	3 - 5 mg/kg IM, SC.
Fentanilo	Caninos	0.002 - 0.006 mg/kg IV
	Felinos	0.002 - 0.003 mg/kg + 0.002 - 0.003 mg/kg/h IV.
Butorfanol	Caninos y felinos	0.1 - 0.4 mg/kg IM, IV, SC.
Nalbufina	Caninos y felinos	0.03 - 0.1 mg/kg IM, IV, SC.
Buprenorfina	Caninos y felinos	0.005 - 0.2 mg/kg IM, IV, SC.

(Ruiz y Hernández, 2005; Ibancovich y García, 2006)

4. AINES.

Por lo general se utilizan AINES para el tratamiento de dolores crónicos de tipo óseo – articular; donde algunos son útiles para controlar procesos febriles. La mayoría de los efectos de este tipo de analgésicos se deben a su capacidad de inhibir enzimas implicadas en la producción de mediadores de la inflamación y del dolor. Casi todos los AINES inhiben a la enzima ciclooxigenasa (COX) responsable de la producción de los siguientes prostanoïdes: prostaglandinas (E2, F2, D2), prostaciclina (PGI2) y tromboxanos (TXA2, TXB2). Existen tres formas de la COX (COX1, COX2, COX3) (Sumano y Ocampo, 2006).

La inhibición de la COX limita la producción de una gran variedad de prostanoïdes en varios tejidos; la COX1 se considera la forma constitutiva de la enzima, mientras que la COX2 es la forma inductora. En general la COX1 produce prostanoïdes que participan en la homeostasis (tienen un cometido importante en la protección gastrointestinal y renal). Por su parte, la COX2 interviene en la respuesta inflamatoria y en la transmisión del dolor. Clínicamente a los AINES que actúan en la COX2

se les ha asociado con la presentación de efectos adversos. Por otra parte, algunos AINES también inhiben a la enzima 5-lipooxigenasa (5-LOX), la cual es la responsable de la producción de leucotrienos (Sumano y Ocampo, 2006).

Ante esta situación, existe gran dificultad para interpretar el efecto inhibitorio de los AINES, ya que el efecto *in vitro* no refleja el efecto *in vivo*. De esta manera, los beneficios de los AINES en el período perioperatorio cada vez se ponen más de manifiesto conforme aumenta la experiencia y se entienden sus mecanismos de acción. El uso de menos opioides puede estar relacionado con el retorno rápido del comportamiento normal, aumento del apetito y reducción en el tiempo de sedación, en resumen, los AINES permiten una recuperación más rápida y estancias hospitalarias más cortas (Sumano y Ocampo, 2006).

No obstante, esto no quiere decir que los AINES y los opioides no se puedan utilizar conjuntamente en el mismo paciente, al contrario, siempre y cuando no existan coagulopatías estos dos fármacos son muy benéficos para controlar el dolor (Ruiz y Hernández, 2005).

5. Neuroleptoanalgésicos.

La utilidad de la NLA como preanestésico radica en que la combinación de un neuroleptico (ataráxico o tranquilizante) y un analgésico narcótico (opioide) proporcionan analgesia, inmovilización y sedación, lo que facilita el manejo del paciente. Por otro lado, al ser depresores del SNC se utiliza frecuentemente como inductor de la anestesia fija y/o inhalada. A esto hay que agregar que existe forma de antagonizar a uno o a los componentes de la NLA (Ruiz y Hernández, 2005).

Al respecto, las mezclas de NLA y las dosis ya fueron citadas por especie en el capítulo correspondiente, donde también quedaron citados los fármacos antagónicos.

6. Anestésicos locales.

Este tipo de fármacos se utilizan en la anestesia por su capacidad analgésica y principalmente se usan por vía epidural, paravertebral, tópica, transdérmica y por infiltración para producir bloqueos

en las zonas topográficas a insensibilizar. Los anestésicos locales actúan bloqueando el inicio y la conducción nerviosa, por lo que se impide la propagación en fibras sensitivas motoras y simpáticas (Granados *et al.*, 2008).

Por otra parte, el principal anestésico local utilizado es la Lidocaína, que además de su actividad analgésica también es un antiarrítmico, por lo que tiene la capacidad de disminuir el automatismo del marcapasos del corazón, así como la contractibilidad miocárdica. Estos efectos son potencializados con los anestésicos que deprimen de manera directa el miocardio como los agonistas alfa 2 adrenérgicos, halotano y enflurano (Ibancovich y García, 2006).

La administración de antiarrítmicos durante la anestesia general puede ocasionar hipotensión, depresión miocárdica severa y paro cardíaco. Así también, los agentes antiarrítmicos potencializan la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (atracurio, cisatracurio, vecuronio, rocuronio y pancuronio) (Ibancovich y García, 2006).

7. Antibioterapia.

A pesar de que los antibióticos no son depresores del SNC si tienen consideraciones para su uso durante la anestesia o en los períodos post – operatorios, ya que la principal finalidad de uso en estos eventos radica en la prevención de infecciones ya sea locales y/o sistémicas (Ruiz y Hernández, 2005; Ruiz *et al.*, 2009).

Los antibióticos como la neomicina, estreptomina, gentamicina, kanamicina (todos ellos aminoglucósidos), polimixina B, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina, interfieren en la transmisión neuromuscular prolongando la depresión respiratoria de los bloqueadores neuromusculares y anestésicos inhalados. En este sentido, los aminoglucósidos, tetraciclinas y cefalosporinas pueden ocasionar daño renal sobretodo si se administran en conjunto con furosemida o en presencia de cuadros de hipoxia, hipotensión o vasoconstricción periférica. Finalmente, el cloranfenicol es un inhibidor del sistema microsomal enzimático P450 ya que prolonga el tiempo de acción de los barbitúricos y anestésicos disociativos (Ibancovich y García, 2006; Ruiz *et al.*, 2009).

8. Terapia de fluidos.

La administración de fluido durante la anestesia es de vital importancia para mantener una DO₂ (liberación tisular de oxígeno) adecuada, restaurar el déficit perioperatorio de fluidos y corregir los desórdenes electrolíticos presentes, al respecto, a continuación se transcribe la importancia de mantener una perfusión con líquidos durante la anestesia a partir del texto Fluidoterapia, electrolitos y alteraciones ácido – base en la anestesia de los autores Gaztañaga y Castro (2008).

En condiciones ideales, todo animal sometido a anestesia debiera tener corregidas sus alteraciones electrolíticas, ácido-base y un correcto volumen intravascular antes de la inducción. Sin embargo, en muchas ocasiones sobre todo en pacientes de urgencia, esto no es posible y el animal debe ser anestesiado con alteraciones fisiopatológicas importantes, por lo que, el anestesista debe prestar especial atención al manejo del espacio intravascular, es más, debe mantener una correcta expansión plasmática durante la anestesia ya que es una prioridad. De lo contrario si no se consigue esto, la utilización y transporte tisular de oxígeno disminuye, lo cual agrava la situación del animal anestesiado y sometido al trauma quirúrgico.

Los cristaloides isotónicos (solución salina fisiológica 0.9% y la solución hartmann o ringer lactato) son los fluidos de elección durante la anestesia, mientras que las soluciones hipotónicas no se utilizan de rutina dado su escaso poder osmótico. El ritmo de infusión dependerá de las necesidades del paciente pero como norma general se acepta una tasa de infusión de 20 ml/kg/ la primera hora, y 10 ml/kg las horas siguientes. Los déficits de volumen existentes debieran corregirse previamente a la inducción, y si esto no es posible, de manera rápida durante los primeros minutos del procedimiento. Para ello, se deben utilizar catéteres gruesos y cortos junto con equipos presurizados de administración de fluidos. Así mismo, el acceso a venas de gran calibre por la técnica de Seldinger o por *cut-down* puede ser necesario en animales severamente hipotensos para la colocación de vías centrales.

La valoración de los electrolitos también es importante, ya que éstos participan en todos los mecanismos electrofisiológicos del organismo. De esta forma, la hiperkalemia debiera ser corregida antes de la anestesia, especialmente si los valores plasmáticos superan los 7 mEq/L. Por otra parte, la administración de gluconato cálcico (2 - 10 ml de una solución al 10%) protege las fibras miocárdicas

frente al exceso de potasio y permite disminuir la frecuencia de arritmias malignas. Sin embargo, el tratamiento definitivo debe encaminarse a tratar la causa de la hiperkalemia, favorecer la excreción renal del electrolito y translocarlo intracelularmente (diuresis con SSF 0.9%, bicarbonato sódico 1 - 2 mEq/kg, e insulina regular 0.5 - 1 UI/kg con dextrosa 2 g/kg).

La hipokalemia requiere atención por parte del anestesista aunque tradicionalmente es un desorden electrolítico más común en animales en cuidados intensivos. Así, se debe tener en cuenta que niveles de potasio plasmático inferiores a 3.0 mEq/L predisponen a arritmias ventriculares y pueden inducir hipotensión por vasodilatación periférica. Así mismo, estos pacientes presentan menor respuesta a los vasopresores y antiarrítmicos.

La presentación de hipotensión durante la anestesia requiere de medidas terapéuticas agresivas destinadas a mejorar la perfusión y con ella la oxigenación de los tejidos. Inicialmente, se debe tratar la causa subyacente (hemorragia intraoperatoria, exceso de plano anestésico, bradicardia, entre otras) mientras se inicia la administración de fluidos, donde probablemente se combinarán cristaloides, coloides y soluciones hipertónicas para expandir el volumen plasmático y restaurar la normotensión. El tratamiento se iniciará con bolos de cristaloides de 15 - 30 ml/kg solos o combinados con coloides (5 - 10 ml/kg) y/o soluciones hipertónicas (1 - 2 ml/kg) en infusión rápida. Se valorará la respuesta y se repetirán los bolos hasta llegar a la dosis máxima recomendada para cada tipo de fluido. Si la situación del paciente fuera crítica y no hubiese respuesta, se debe considerar la administración de vasopresores simpaticomiméticos para el soporte hemodinámico, que tienen dos tipos de efectos, por un lado son vasopresores y por otro se menciona que son inotrópicos, a este respecto las de uso más común son la dopamina y la dobutamina.

La dobutamina es un agente simpaticomimético sintético que actúa sobre los receptores beta adrenérgicos del corazón; por ello, incrementa la fuerza de contracción. Además, ejerce una leve influencia sobre los receptores beta 2 periféricos por lo que produce una leve vasodilatación. Es un fármaco que no induce un aumento significativo de la presión arterial pero que resulta útil para mejorar la perfusión y el flujo. La dosis de uso clínico oscila entre 2 - 5 μ g/kg/min, pero puede incrementarse hasta 15 μ g/kg/min. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en la aparición de arritmias ventriculares, que desaparecen con el cese de la infusión o una reducción de la dosis.

También se ha citado que tiene un leve efecto cronotrópico por lo que está indicada en animales que requieran soporte hemodinámico pero no toleran la taquicardia, o ya tengan frecuencias cardíacas elevadas con consumos altos de oxígeno.

La dopamina es un precursor de la síntesis de norepinefrina, y por lo tanto, su administración induce el incremento de las concentraciones plasmáticas de ésta. Su efecto es dosis dependiente; de este modo, ritmos de infusión bajos (1 - 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) inducen una leve vasodilatación por activación de receptores dopaminérgicos en riñón, coronarias, cerebro, musculatura y mucosa intestinal, sin embargo dosis un poco más elevadas (5 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) activan los receptores beta 1 e inducen un efecto inotrópico y cronotrópico positivos. Por el contrario, con ritmos de infusión entre 10 - 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se estimula a los receptores β_1 -adrenérgicos y la dopamina tiene un fuerte efecto vasoconstrictor periférico. Las arritmias ventriculares también son el efecto secundario más frecuente y son dosis dependientes. La dopamina está indicada en pacientes hipotensos e hipoperfundidos para inducir un aumento efectivo de la presión arterial pero a dosis altas induce una vasoconstricción periférica excesiva que puede comprometer el flujo capilar de órganos como el riñón. Sin embargo, algunos autores han demostrado que es el vasopresor de elección para mantener la perfusión esplácnica, especialmente del intestino y del páncreas en animales con *shock* (siempre a dosis bajas o intermedias). El uso combinado de dopamina y dobutamina a dosis bajas ha demostrado ser más eficaz que la administración independiente a dosis elevadas. En pacientes que no respondan a la terapia con dopamina o dobutamina, se puede instaurar la infusión de norepinefrina (0.1 - 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), que tiene mayores efectos vasopresores e inotrópicos pero que presenta también un grado de seguridad menor que las anteriores en cuanto a los efectos secundarios (arritmias y necrosis miocárdica). La vasopresina es otro fármaco que puede utilizarse en el tratamiento del *shock*.

Desórdenes ácido - base en anestesia.

La identificación de las alteraciones del equilibrio ácido-base en anestesia es de vital importancia para el anestesista ya que su frecuencia es elevada y los cambios fisiológicos originados por las alteraciones del pH tienen una influencia capital en la farmacocinética, farmacodinamia de los anestésicos, así como en el mantenimiento de las funciones vitales del animal anestesiado.

La acidosis metabólica es el desorden ácido-base más común en los animales críticos y en anestesia generalmente está asociada a cuadros de hipoperfusión e hipovolemia. Sus efectos en el paciente anestesiado van desde vasodilatación periférica, irritabilidad y depresión miocárdica hasta hiperkalemia (por translocación intracelular de protones), acidosis cerebral y *shock*. El tratamiento de elección consiste en corregir la causa primaria si la hubiera (cetoacidosis, enfermedad renal, entre otras) y en mejorar la perfusión sanguínea, así como la DO₂. La administración de bicarbonato para resolver la acidosis metabólica se restringe a un número muy reducido de situaciones debido a los numerosos efectos secundarios que pueden aparecer.

La acidosis respiratoria aparece en anestesia generalmente asociada a hipoventilación alveolar y ésta ocurre como consecuencia de la depresión respiratoria asociada a los anestésicos generales y a las dosis elevadas de opiáceos agonistas puros. Durante el procedimiento anestésico puede evitarse instaurando ventilación asistida, tanto manual como mecánicamente. En el período post – quirúrgico, muchos animales desarrollan acidosis respiratorias asociadas a cuadros de dolor, con patrones restrictivos respiratorios especialmente presentes en cirugías torácicas y de la porción craneal del abdomen. Por ello, un correcto tratamiento analgésico es imperativo para el manejo de este tipo de pacientes.

La alcalosis respiratoria y metabólica son alteraciones mucho menos frecuentes en anestesia veterinaria, y que además tienen un menor impacto sobre el manejo del paciente (Gaztañaga y Castro, 2008).

9. Anestésicos no barbitúricos.

El Propofol (2,6-diisopropilfenol) es un anestésico intravenoso de acción ultracorta que se viene utilizando desde hace varios años en la clínica veterinaria como sustituto del tiopental sódico para la realización de anestésias de corta duración, en procedimientos diagnósticos o quirúrgicos de corta duración, o para el mantenimiento de la anestesia mediante técnicas intravenosas (TIVA) (González, 2008).

Este fármaco carece de actividad vagolítica y puede ejercer efectos centrales simpaticolíticos. De hecho, con el propofol el mecanismo de control parasimpático del corazón puede ser superior a la respuesta simpática mediada por los barorreceptores, dando lugar a una disminución de la actividad sinusal que provoca decrecimientos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (González y Pereira, 2002).

El propofol al igual que la mayor parte de los fármacos anestésicos produce depresión respiratoria. Tras la inducción con propofol pueden aparecer períodos de apnea de 4 – 7 minutos tanto en el hombre como en el perro, la forma de prevenir la aparición de estas apneas post – inducción es administrar menos de 5 mg/kg en cada bolo y hacerlo en un tiempo superior a los 30 segundos. El propofol puede reducir la presión intracraneal (PIC) en pacientes con PIC elevadas. Inicialmente se consideró que no tenía influencia sobre las convulsiones, pero trabajos más recientes han demostrado que presentó actividad anticonvulsivante (González, 2008).

El propofol, como lo mayor parte de los anestésicos inyectables, no es analgésico, por lo que cuando se utiliza para el mantenimiento de la anestesia en procedimientos quirúrgicos necesita ser combinado con opiáceos. Con el propofol, como con todos los anestésicos de acción ultracorta, es conveniente realizar una partición de la dosis calculada para prevenir una sobredosificación y siempre que sea posible oxigenar al paciente antes de la inducción. La técnica más utilizada consiste en dividir la dosis calculada en cuatro e ir inyectando un cuarto de la dosis a intervalos de 60 segundos hasta conseguir intubar al paciente. Con esta técnica también se evitan las apneas post – inducción, que son más frecuentes con el propofol que con el tiopental (González y Pereira, 2002; González, 2008).

Etomidato.

Es un anestésico intravenoso no barbitúrico de acción corta, usado en personas y animales, tiene un elevado margen de seguridad, mayor que el tiopental y metohexital, carece de propiedades analgésicas, no produce tolerancia después de administraciones repetidas y no provoca liberación de histamina (González, 2008).

El efecto fundamental del etomidato sobre el SNC es la hipnosis por depresión de la corteza cerebral. La inyección intravenosa está asociada con una alta incidencia de movimientos musculares espontáneos, temblores e hipertonia. El efecto hipnótico del etomidato puede ser atribuido parcialmente a su acción sobre el sistema GABA-minérgico. Mantiene la perfusión cerebral mejor que el tiopental y el propofol como resultado de su mínimo efecto depresor sobre la presión arterial sistémica (González, 2008).

El etomidato produce pocas alteraciones respiratorias, siendo la hipoventilación transitoria el efecto respiratorio más común. Se han descrito períodos de apnea de corta duración en el 12% de los pacientes a los que se les induce la anestesia con etomidato, recuperando la respiración espontánea al minuto de su administración. El efecto depresor respiratorio del etomidato depende de la dosis y de la velocidad de la inyección (González, 2008).

El etomidato a dosis clínicas se caracteriza por tener mínimos efectos sobre la frecuencia cardíaca, contractilidad del miocardio, presión sanguínea y consumo de oxígeno en el miocardio. Esta mayor estabilidad cardiovascular que se consigue con el etomidato se debe a que preserva la respuesta mediada por los barorreceptores mejor que otros agentes anestésicos. Uno de los efectos secundarios más indeseable del etomidato es la inhibición de la esteroidogénesis adrenal, ya que este fármaco provoca un bloqueo enzimático sobre la 11 - beta hidroxilasa y la enzima eliminadora de cadenas de colesterol (González y Pereira, 2002; González, 2008).

Cuando se usa el etomidato como agente anestésico se recomienda administrar en la medicación preanestésica un tranquilizante para minimizar los efectos secundarios (movimientos espasmódicos, mioclonos, náuseas y vómitos) que se observan durante la inducción y recuperación de la anestesia. Los fármacos recomendados para la medicación preanestésica son aquellos que tienen mínimos efectos cardiopulmonares, como la combinación de una benzodiazepina y un opiáceo. Tanto el diazepam como el midazolam, administrados por vía intravenosa o intramuscular, se combinan con la buprenorfina o el butorfanol (González, 2008).

10. Relajantes musculares.

La finalidad de usar este tipo de agentes en la anestesia es provocar la relajación muscular, debido a que este es un componente esencial en la triada anestésica. Sin embargo, cabe aclarar que cuando se utilicen los bloqueadores neuromusculares como el atracurio, cisatracurio, pancuronio y vecuronio, se necesita de oxigenación previa, así como de ventilación asistida, esto debido al riesgo potencial de que el paciente presente depresión y paro respiratorio (Ruiz y Hernández, 2005).

Además de conocer las características farmacológicas de los relajantes musculares no despolarizantes, para utilizarlos es necesario:

1. Disponer de equipo esencial, como ventilador mecánico, equipo de monitoreo de constantes fisiológicas, estimulador eléctrico muscular (en tandas de 4 – 50 Hz) para evitar que el paciente presente un bloqueo de fase II. Esta prueba se hará bajo anestesia pues es dolorosa.
2. Contar con equipo de anestesia inhalada.
3. Nunca utilizar el bloqueador neuromuscular sólo, antes se requiere administrar un tranquilizante o un anestésico.
4. De preferencia no se debe de administrar atropina como premedicación, ya que se puede acentuar la taquicardia provocada (Sumano y Ocampo, 2006).

Así mismo debe evaluarse al paciente en los siguientes puntos:

1. Función renal y/o hepática.
2. Edad (los animales jóvenes son mas resistentes al uso del atracurio).
3. Temperatura del paciente (debe mantenerse constante, ya que la hipotermia genera un retraso en el inicio de la relajación muscular) (Sumano y Ocampo, 2006).

Por otro lado, algunos tranquilizantes como los alfa adrenérgicos y las benzodiazepinas también generan relajación muscular, por lo que también pueden considerarse como una buena alternativa que no genera tanta depresión respiratoria como los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (Ruiz y Hernández, 2005).

11. Sedantes.

Este término deriva de la voz sedación, que indica un grado ligero de depresión del SNC en el cual el animal está despierto pero calmado, libre de nerviosismo e incapaz de reaccionar completamente a la estimulación externa. Por lo tanto, se trata de un grupo de fármacos que reducen la percepción y reacción cerebral sin evitar que el paciente participe normalmente en su entorno. Hasta hace poco el término sedante se aplicaba a compuestos como el alcohol etílico y el bromuro de potasio, no obstante en la actualidad se aplica a un grupo de fármacos conocidos colectivamente como medicamentos ataráxicos, tranquilizantes y/o neurolépticos que no inducen el letargo extremo y la apatía relacionados con los antiguos sedantes (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

12. Tiobarbitúricos.

El tiopental es el barbitúrico más utilizado por ser económico y eficaz para la inducción de la anestesia general. En animales no premedicados dosis de 10 – 20 mg/kg causan un estado de inconsciencia rápida y poco duradera, aunque el efecto final depende de la concentración y velocidad de inyección. Al respecto, la premedicación con acepromacina y opiáceos reduce las dosis de inducción, en perros y gatos, hasta 6-8 mg/kg, e incrementa su duración de acción. Por otro lado, los α -2 agonistas reducen dramáticamente (hasta un 60-90%) las dosis de inducción (González, 2008).

La premedicación con estos productos hace que la inducción y la recuperación sean más suaves, por lo que se recomienda administrar el tiopental de forma lenta (30 – 60 segundos) a dosis efecto o bien fraccionar su administración en tres o cuatro bolos (25 – 33 % de la dosis total calculada) espaciados 20 segundos para poder valorar el efecto obtenido. El tiopental por su gran liposolubilidad no se tolera en razas leptosómicas (por ejemplo los galgos) o en pacientes caquéticos, ya que, al poseer escasa cantidad de grasa se alargan los tiempos de recuperación. Además, hay que considerar que en una primera fase no se distribuye en la grasa corporal (por estar este compartimento escasamente vascularizado) por lo que en pacientes obesos existe también un riesgo de sobredosis relativo, si al calcular la dosis de inducción no se resta al peso corporal una estimación del peso de la grasa corporal (González, 2008).

Por todo lo expuesto, se contraindica su uso en neonatos, animales caquéticos y razas braquicéfalas o leptosómicas, así como en casos de insuficiencia hepática, cesáreas, hipovolemia, deshidratación y porfirias. Finalmente, cabe aclarar que la rápida recuperación que se produce tras la administración de dosis únicas, se debe a su rápida redistribución en el compartimento magro, y que dosis repetidas presentan un gran efecto acumulativo, al saturar el compartimento graso, por lo que no debe emplearse para un mantenimiento anestésico de más de 30 minutos (González, 2008).

13. Anestésicos disociativos.

Ketamina.

Es un anestésico muy versátil al poderse administrar por vía intravenosa o intramuscular sin causar irritación de los tejidos. Tanto la ketamina como la fenciclidina actúan como antagonistas del glutamato, neurotransmisor excitador, en ciertos receptores de este a nivel del SNC. Este antagonismo del glutamato puede participar en las propiedades analgésicas de la ketamina. Sin embargo, otros sitios de acción de la ketamina son los receptores del GABA y el bloqueo del transporte neuronal de serotonina, dopamina y norepinefrina (González, 2008).

La ketamina induce anestesia de plano I y II, pero no del plano III (estado de anestesia quirúrgica). Incrementa el consumo de oxígeno a nivel cerebral, la perfusión cerebral y la presión intracraneal, por lo que no se recomienda su empleo en pacientes con traumatismos o tumores intracraneales (Ruiz y Hernández, 2005).

Este anestésico disociativo provoca estimulación del sistema cardiovascular, mimetizando los efectos del sistema nervioso simpático, por lo que se incrementa el gasto cardíaco, la presión arterial en la aorta, presión arterial pulmonar, presión venosa central y frecuencia cardíaca. Por otra parte, la mayor parte de los anestésicos inhalatorios e inyectables son potentes depresores de la respuesta ventilatoria frente a la hipoxia, mientras que la ketamina no. Por el contrario, reduce la resistencia de la vía aérea en pacientes asmáticos, pero tiene las desventajas de que no inhibe los reflejos laríngeo y faríngeo, por lo que tiende a incrementarse la frecuencia de broncoespasmo, laringoespasmo y tos, durante las maniobras de intubación (González, 2008).

La ketamina es un agente muy útil para la inmovilización de pacientes para realizar exploraciones y procedimientos radiográficos, así como para la inducción de la anestesia y para la realización de anestésias en cirugías de corta duración.

Las limitaciones de la ketamina (rigidez muscular y pobre analgesia visceral) explican el porqué no se utiliza de forma única, ya que su combinación con otros productos proporciona una anestesia de más calidad. Su combinación a benzodicepinas produce relajación muscular aunque se considera una mezcla con escaso poder analgésico para procedimientos quirúrgicos. Su uso combinado con α -2 agonistas (xilacina ó dexmedetomidina) aporta una relajación muscular excelente y mejora el grado de analgesia visceral. Otras combinaciones incluyen el uso de opiáceos, junto a α -2 agonistas o benzodicepinas, para profundizar más la analgesia (González, 2008).

La ketamina no produce un estado satisfactorio de anestesia en el perro, debido a que puede incrementar la actividad del tono muscular hasta el extremo de producir convulsiones inclusive durante la inducción o en el perioperatorio (Ruiz y Hernández, 2005).

Tiletamina.

Al igual que la ketamina, la tiletamina es un congénere de la fenciclidina y que como ya se indicó se comercializa asociada al zolazepam en proporción 1:1. Al respecto, en el perro la administración intramuscular de 6 – 13 mg/kg de tiletamina/zolazepam proporciona anestesia quirúrgica durante 30 – 60 minutos. Aunque se pueden administrar dosis adicionales con el objeto de prolongar la duración de la anestesia, no se recomienda superar los 26.4 mg/kg. La administración intravenosa provoca un inicio de la acción más rápido con una duración similar. Las dosis intravenosas oscilan entre los 2 – 10 mg/kg, dependiendo de la duración del procedimiento a realizar, así dosis entre 8.8 - 11.9 mg/kg administradas intramuscularmente permiten realizar procedimientos menores como apertura de abscesos, sutura de heridas o limpieza de dientes. Para procedimientos más duraderos, como ovariohisterectomías, se recomiendan dosis entre 10.6 - 15.8 mg/kg (González, 2008).

6.25 Estimulantes Del Sistema Nervioso Central.

El principal uso de los estimulantes consiste en antagonizar los efectos de la anestesia, principalmente en casos de animales deprimidos en el post – operatorio, asfixia neonatal y enfermedades desgastantes, entre otros casos (Ruiz y Hernández, 2005).

Los estimulantes del SNC se clasifican según la parte del sistema nervioso donde ejercen su efecto, por lo que de acuerdo con Ruiz y Hernández (2005), Sumano y Ocampo (2006), se describen los siguientes grupos.

Estimulantes cerebrales.

- ❖ Estimulantes de la corteza cerebral (metilxantinas)
 - Cafeína
 - Teofilina
 - Teobromina
 - Diprofilina
- ❖ Anticolinérgicos
 - Atropina
 - Glucopirrolato
- ❖ Anfetaminas
 - Anfetamina
 - Metilanfetamina
 - Mefentermina
- ❖ Analépticos cardio – respiratorios
 - Doxopram
 - Heptaminol
 - Picrotoxina
 - Leptazol
 - Niketamida
 - Bemegríde

❖ Analépticos cardíacos

- Inosina

Estimulantes de la médula espinal.

❖ Antagonistas de la morfina

- Nalorfina
- Naloxona

❖ Estricnina (*Nux vomica*)

A continuación se presenta el desarrollo del tema para cada grupo de estimulantes, donde en el caso de los de mayor uso en MVZ se hace la descripción farmacológica completa.

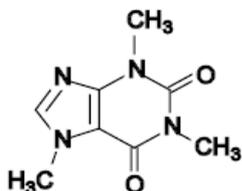
Derivados de las metilxantinas

Estos fármacos se absorben de forma rápida y completa después de su administración oral ó parenteral. Una vez que llegan al torrente sanguíneo, estas ejercen tanto efectos centrales como periféricos. En forma general se describe en la literatura que estimulan el SNC, sin embargo también provocan dilatación de los vasos sanguíneos coronarios, además de que pueden provocar diuresis. En este sentido, la teofilina es la más utilizada para dilatar los vasos coronarios, mientras que la teobromina posee un mayor efecto diurético (Ruiz y Hernández, 2005).

Ahora bien, de este grupo los fármacos más utilizados en la práctica médica son la cafeína y la diprofilina.

CAFEÍNA

1. Nombre genérico: Cafeína



2. **Origen y química:** alcaloide aminado, derivado de las xantinas, cuyo nombre químico es 1, 3, 7 - trimetilxantina.

3. **Acción farmacológica:** estimulante de la corteza cerebral y diurético.

4. **Farmacocinética:** *Absorción.*- se realiza bien por todas las vías. *Distribución.*- se realiza por todos los órganos y compartimentos del cuerpo. Cruza la barrera placentaria y se les puede localizar en la leche materna. Su vida media es de 3 a 7 h. *Biotransformación.*- se dimetila y oxida parcialmente en todos los órganos, pero sobre todo en el hígado, transformándose en monometilxantina. *Excreción.*- los metabolitos son excretados en orina, así como una pequeña cantidad, no transformada que es menos del 10%.

5. **Farmacodinamia:** la fosfodiesterasa termina los efectos del AMPc, mismo que tiene efectos directos sobre las cinasas de la proteína del sarcolema y permite el ingreso del calcio; este a su vez induce la liberación de calcio almacenando en el retículo sarcoplásmico, permitiendo la asociación de calcio con las proteínas contráctiles y por ende, induce un aumento en la fuerza de la contracción cardiaca. Al bloquearse la fosfodiesterasa, se alarga el efecto del AMPc y mejora entonces la fuerza de contracción.

6. **Posología:** las dosis se encuentran indicadas en el siguiente cuadro.

Cuadro 61. Dosis de Cafeína en las especies domésticas

Especie	Dosis total en g o mg Para administración IM y PO
Equinos	1 - 4 g
Bovinos	1 - 4 g
Ovinos	0.3 - 1.5 mg
Cerdos	0.3 - 1.5 mg
Caninos	10 - 20 mg
Felinos	10 - 20 mg

(Sumano y Ocampo, 2006)

7. Usos terapéuticos: suele ser usada en asma, tratamiento de intoxicaciones que afectan el ritmo cardiaco y la respiración, estados de choque, sobredosis de anestésicos como los barbitúricos, fatiga, estrés, depresión y convalecencia.

8. Reacciones adversas: la administración prolongada provoca estados de ansiedad, irritabilidad, temblores, hipertermia, arritmias e hipotensión aguda debida a la vasodilatación, aunque también se ha informado que la cafeína puede provocar un aumento en la función respiratoria, diuresis y desarrollo de tolerancia (taquifilaxia).

9. Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad al fármaco, con arritmias cardiacas o sintomáticas, así como palpitaciones y con antecedentes de úlceras pépticas.

10. Interacciones: produce falsos positivos en las pruebas de glucosa, así también eleva la concentración de ácidos grasos libres. La fenitoína y los barbitúricos aumentan la tasa de depuración de la cafeína, así como la rifampicina, cimetidina y macrólidos la reducen. La enrofloxacin y el ácido pipemídico provocan altos niveles de cafeína.

11. Forma farmacéutica: Actron Plus ®, Cafeína ®, Castrar ®, Coricidin F ®, Fenamsa ®, K-Y-6 ®, LM6 ®, Mejoral Plus ®, Sacidol ®, Sedalmerck ®, Sydolil ®, Vitropina ®, Agrifen ® (Meyers *et al.*, 1982; Kosten y Hollister, 1999; Fuentes, 2002; Serafín, 2003; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

Anticolinérgicos.

El principal anticolinérgico usado como estimulante del sistema nervioso es el sulfato de atropina, que al ser un fármaco parasimpaticolítico es usado principalmente para estimular el SNA. Este fármaco ya fue tratado con anterioridad, sin embargo vale la pena recordar que cuando se administra el medicamento en pequeñas dosis aparece una ligera estimulación del SNC, que se observa como polipnea, pero por el contrario, en dosis elevadas produce estimulación cerebral que consiste en malestar, acompañado de excitación y convulsiones, donde la muerte puede ocurrir por parálisis respiratoria (Fuentes, 2002; Plumb, 2005; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Una intoxicación por atropina (atropinización), se debe tratar con dosis hipnóticas de hidrato de cloral ó de pentobarbital sódico (Ruiz y Hernández, 2005).

Este anticolinérgico reacciona con los receptores muscarínicos de las células efectoras evitando que la Ach se una a su receptor, por lo que se disminuyen los efectos del SNA en su porción parasimpática. Este mecanismo de acción, provoca que en los bronquiolos se disminuyan las secreciones y se provoca la broncodilatación, por lo que se puede usar en caso de disnea. Por otro lado, también inhibe la secreción de nariz, boca y faringe, además de que puede causar midriasis, efectos que son observados cuando la atropina es utilizada como preanestésico (Plumb, 2005).

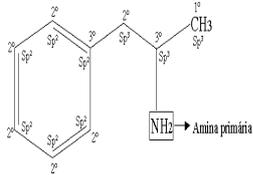
Anfetamina, metilanfetamina y mefentermina.

Son poderosos estimulantes del SNC y su efecto sobre la médula espinal indica que pueden ser utilizados como analépticos. Estos fármacos estimulan fuertemente la corteza cerebral y los centros respiratorio y vasomotor. Son sustancias que se clasifican dentro del grupo de las aminas simpaticomiméticas por su potente actividad vasopresora (misma que se lleva a cabo por la inhibición de la reabsorción de la noradrenalina en la terminación sináptica). Debido a su mecanismo de acción pueden provocar un aumento paulatino y sostenido en la presión arterial, seguido de estimulación cardíaca y vasoconstricción periférica, además de que también pueden ser observables el incremento de la capacidad mental y la respiración (Ruiz y Hernández, 2005).

A continuación se presenta la descripción farmacológica de las anfetaminas.

ANFETAMINA

1. Nombre genérico: Sulfato de Anfetamina.



2. Origen y química: es un compuesto sintético, cuyo nombre químico es β-fenil-isopropilaminaracémica.

3. Acción farmacológica: estimulante del SNC.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- después de la administración oral, el sulfato de anfetamina se absorbe completamente en tres horas por el TGI y llega fácilmente al cerebro. *Distribución.*- en todos los tejidos del organismo. *Biotransformación.*- se metaboliza por hidroxilación y desaminación en el hígado, siendo su metabolito principal la fenilacetona. *Excreción.*- se elimina por orina.

5. Farmacodinamia: estimula la corteza cerebral, principalmente por la estimulación de los receptores alfa y beta. La anfetamina vía PO eleva la presión sanguínea diastólica y sistólica, ya que es una de las aminas simpaticomiméticas más potentes en la estimulación del SNC. Esta acción se debe a que actúa en el centro respiratorio bulbar, donde disminuye el grado de depresión central provocado por distintos fármacos. Se piensa que estos efectos se deben a que es un agonista cortical y posiblemente a la estimulación del sistema activador reticular. En la producción de efectos excitatorios del SNC, el isómero D (dextroanfetamina) es de tres a cuatro veces más potente que el isómero L.

6. Posología: se ha sugerido su uso en perros y gatos, donde se plantea una dosis máxima de 4.4 mg/kg administrados por las vías IM, IV y/o SC. Por otro lado, en caballos y bovinos se sugieren dosis totales de 0.1 - 1 g.

7. Usos terapéuticos: en caso de sobredosis con barbitúricos. No se use como estimulante del SNC, por la gran cantidad de efectos adversos que produce.

8. Reacciones adversas: inquietud, mareos, temblores, reflejos hiperactivos, estado de tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio, convulsiones, falla cardíaca, hemorragias cerebrales, fiebre y en ocasiones euforia. Algunos pacientes llegan a presentar en casos extremos confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones y estados de pánico, por lo que su utilidad terapéutica en medicina veterinaria está restringida.

9. Contraindicaciones: hipertensión, arritmias ventriculares, descompensaciones cardíacas y gestación.

10. Interacciones: produce antagonismo con clorpromacina o acepromacina. Por el contrario, se potencializan sus efectos cuando se combina con otros agonistas beta adrenérgicos.

11. Forma farmacéutica: Dexedrine ® (Landoni y Verde, 2002; Chávez, 2003; Hoffman y Lefkowitz, 2003; PLM, 2007).

Analépticos.

Se llaman así a todos los medicamentos que al ser administrados en un animal sano a dosis terapéuticas antagonizan la depresión respiratoria, no obstante también se ha observado que muchos de ellos producen convulsiones aún y cuando se usan dosis mínimas. Por lo tanto, en medicina veterinaria estos fármacos son utilizados para estimular a los pacientes sobre deprimidos por el empleo constante de depresores del SNC como los anestésicos, relajantes musculares y analgésicos opioides, entre otros. Estos analépticos, en general participan estimulando el centro respiratorio deprimido, lo cual produce un aumento en el intercambio respiratorio (Sumano y Ocampo, 2006).

A continuación se presentan las generalidades de algunos analépticos.

Pentilenotetrazol.

También conocido como metrazol ó leptazol, es un analéptico orgánico sintético muy soluble en agua, que estimula la corteza cerebral y la médula espinal. Provoca una mayor respuesta en el bulbo raquídeo y mesencéfalo, por lo que actúa sobre el centro respiratorio y vasomotor. Este analéptico provoca un aumento en la profundidad y frecuencia respiratorias. Se absorbe rápidamente luego de la administración oral o parenteral y es metabolizado por el hígado, al respecto, el riñón tiene poco o nulo efecto en la biotransformación (Ruiz y Hernández, 2005).

Este analéptico se emplea como estimulante para combatir la depresión causada por barbitúricos, morfina e hidrato de cloral, entre otros depresores del SNC. En estos casos se emplea vía

intravenosa y se interrumpe la administración en el momento que empieza a contraerse la musculatura esquelética, posteriormente una vez que se controlan estos efectos se reinicia la administración a los 15 minutos, hasta manifestarse un estado de parcial recuperación. Una ventaja del leptazol es su margen de seguridad amplio en relación con otros estimulantes (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

La dosis utilizada en caninos es de 6.6 – 11 mg/ kg/IV y se emplea en perros geriátricos que presentan problemas de percepción y reacción a estímulos, que se traducen como signos neurológicos, temblores, ataxia y debilidad en el tren posterior. Cuando se administra el medicamento de modo continuo (vía oral tres veces al día), se aumenta el intercambio respiratorio, mejorando la oxigenación tisular, retardando las alteraciones degenerativas (edad). La dosificación para estos casos es de 300 mg diarios administrados en tres dosis de 100 mg durante el tiempo necesario para conseguir el alivio de los signos (en ocasiones la terapéutica lleva meses) (Ruiz y Hernández, 2005).

Niquetamida.

Es un estimulante respiratorio que aumenta la frecuencia y la profundidad, al estimular los centros medulares y los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. En su origen y química se considera como un derivado sintético de la piridina, que al ser administrada por vía IV ó IM, se absorbe rápidamente, se biotransforma en hígado y el metabolito que se genera es la nicotinamida que junto con otro metabolito llamado metil cloruro de nicotinamida, se eliminan vía renal (Ruiz y Hernández, 2005).

El uso primordial de este fármaco en medicina veterinaria, es para estimular la respiración en casos de depresión del SNC, ya sea por anestésicos o por el envenenamiento con CO. Por otra parte, también se ha propuesto su uso en casos de asfixia neonatal, animales ahogados y en la depresión producida específicamente por el hidrato de cloral y la morfina (Fuentes, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

A continuación en el cuadro 62 se presenta la posología de este fármaco.

Cuadro 62. Posología de la Niquetamida en medicina veterinaria.

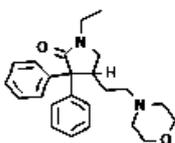
Especie	Dosis Total
Caninos	1 - 3 mg IV.
Equinos y bovinos adultos	60 g.

(Ruiz y Hernández, 2005)

A continuación se presenta la descripción farmacológica del Doxopram, Heptaminol e Inosina, quienes son de los principales analépticos usados en medicina veterinaria. En este sentido, en los dos primeros casos se trata de estimulantes cardio – respiratorios y en el último, solo de un analéptico cardiaco.

DOXOPRAM

1. Nombre genérico: Clorhidrato de Doxopram, Dopram.



2. Origen y química: su nombre químico es clorhidrato de 1-etil-4-(2morfolinoetil)-3,3-difenil-2-pirrolidinona, y se presenta como un polvo cristalino, estable a la luz y aire, entre otras características también se menciona que es una molécula hidrosoluble.

3. Acción farmacológica: analéptico cardio – respiratorio, cuyos efectos en vías respiratorias son el resultado de la estimulación directa de los centros medulares de las mismas y de la activación de los quimiorreceptores carotídeos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se realiza bien por la vía IV, aunque también puede administrarse por vía IM. *Distribución.*- se realiza por todos los órganos y compartimentos del cuerpo, principalmente en el cerebro, hígado, pulmón y corazón. Su vida media biológica es de 10 - 20 minutos. *Biotransformación.*- esta se presenta en el hígado mediante oxidación y conjugación. *Excreción.*- los metabolitos son excretados en orina, dentro de las 24 - 48 horas de haber sido administrado.

5. Farmacodinamia: los efectos de la estimulación de las vías respiratorias son el resultado de la estimulación directa de los centros medulares de las vías respiratorias y posiblemente a través de la

activación de los quimiorreceptores reflejo de la carótida y la aorta. Con ello se provocan aumentos transitorios en la frecuencia respiratoria y volumen tidal respiratorio, sin embargo los aumentos en la oxigenación arterial no suele producirse. Esto se debe a que el doxopram generalmente aumenta el trabajo asociado con la respiración, con el consiguiente aumento de consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono.

6. Posología: en perros y gatos de 1 - 2 mg/kg vía IV o IM, por otro lado en especies como los equinos este se dosifica de 0.5 - 1 mg/kg, conejos y roedores de 2 - 5 mg/kg, bovinos y porcinos de 5 - 10 mg/kg por las vías de administración ya indicadas.

7. Usos terapéuticos: en perros, gatos y caballos se usa para estimular la respiración durante y después de la anestesia general y/o para acelerar el despertar y los reflejos después de la anestesia. En perros y gatos neonatales se utiliza para iniciar o estimular la respiración después de la distocia, cesárea o asfixia neonatal. En general, también se cita su uso en casos de paro respiratorio causado por electrocución, acumulación de CO₂ o de CO, envenenamiento con CO₂, intoxicación por curare, estados de choque y cuando hay elevación de la presión intracraneal.

8. Reacciones adversas: hipertensión, arritmias, convulsiones, hiperventilación que conduce a la alcalosis respiratoria, rigidez muscular e hiperactividad del músculo esquelético, tos, vómito, sudoración e hiperpirexia.

9. Contraindicaciones: en pacientes epilépticos y en estados de convulsiones, sin embargo su margen convulsivo terapéutico lo hace superior a lo otros analépticos. También se contraindica su uso en animales con hipertiroidismo, edema cerebral, embolia pulmonar, hipertensos y con taquiarritmias pre – existentes o bien, con alguna patología que impida una buena ventilación, ejemplo de ello son los pacientes con neumotórax, hidrotórax, efusión pericárdica y/o pleural, hemotórax y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras.

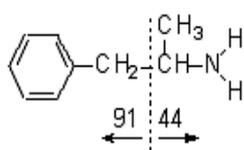
10. Interacciones: posee un efecto vasopresor aditivo si es administrado de forma conjunta con simpaticomiméticos e inhibidores de la MAO. Este fármaco genera arritmias cardiacas junto con los anestésicos volátiles como el halotano o enflurano. Por el contrario, el uso de doxopram para contrarrestar los efectos depresores de los barbitúricos, tranquilizantes, relajantes musculares no despolarizantes y agentes narcóticos como los opioides es de gran utilidad. El doxopram no es

compatible con soluciones alcalinas como el tiopental sódico, bicarbonato de sodio y aminofilina. Finalmente, cabe destacar que la sobredosificación o la intoxicación severa con doxopram se trata con dosis sedantes o hipnóticas de pentobarbital sódico.

11. Forma farmacéutica: Dopram V ®, Docatone ®, Resupram ®, Viviram V ® (Restrepo y Ruiz, 2002; Plumb, 2005; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; PLM, 2007).

HEPTAMINOL

1. Nombre genérico: Heptaminol



2. Origen y Química: amino-alcohol alifático perteneciente a la familia de los analépticos cardiovasculares, de estructura muy parecida a la de la noradrenalina. Es un simpaticomimético indirecto cardiaco y vascular, con actividad Inotrópica positiva, dromotrópica positiva y cronotrópica positiva.

3. Acción Farmacológica: analéptico cardiorrespiratorio (estimulante del SNC), vasodilatador, diurético y reconstituyente neuromuscular.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- se administra por vía IM, IP o IV preferentemente, aunque la PO puede ser una opción. *Biotransformación.*- después de ejercer su efecto se metaboliza en hígado por medio de reacciones de oxidación y conjugación. *Excreción.*- es eliminado por orina y leche.

5. Farmacodinamia: estimula la liberación de adrenérgicos como la dopamina, por lo cual su efecto estimulante del SNC se traduce como un analéptico.

6. Posología: 5 - 10 mg/Kg. en casos de sobredosificación de anestésicos fijos, choque térmico o pacientes geriátricos, el tratamiento puede repetirse a las 4 - 5 h, pudiendo prolongarse hasta 4 ó 5 días.

7. Usos terapéuticos: está indicado en el descenso de la contractibilidad cardiaca por isquemia miocárdica, ya que vasodilata las arterias coronarias, acidosis intracelular, deficiencia circulatoria, desfatisante no específico, sobredosificación de anestésicos, asfixia neonatal y choque térmico. Este fármaco es un coadyuvante como diurético, reconstituyente muscular y broncodilatador.

8. Reacciones adversas: en dosis terapéuticas elevadas o sobredosificación se puede presentar taquicardia, hipertensión, rigidez muscular y vómito.

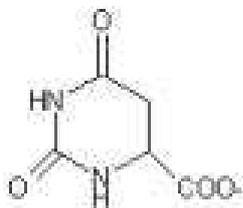
9. Contraindicaciones: hipertensión arterial, hipertiroidismo e insuficiencia cardiaca, cuando se administra por vía IV a dosis superiores de 5 mg/kg (por efecto simpaticomimético).

10. Interacciones: el heptaminol acentúa la taquicardia, el aumento del gasto cardiaco y de la presión arterial, provocados por los anestésicos disociativos. Así mismo, debido al mecanismo de acción que posee puede potencializar el efecto de todos los simpaticomiméticos. No antagoniza a algún fármaco en específico, pero representa una excelente opción en la sobredosificación de anestésicos fijos como los barbitúricos, propofol, propanidido, además de los anestésicos inhalados.

11. Forma farmacéutica: Teboven ®, Frecardyl ® (Ruiz y Hernández, 2005; PLM, 2007).

INOSINA

1. Nombre genérico: Inosina



2. Origen y química: es un ribonucleósido de hipoxantina. En forma natural se encuentra en la lecitina, germen de trigo, grano entero y melazas.

3. Acción farmacológica: analéptico y metabólico cardiaco.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- este fármaco sigue las vías metabólicas clásicas de los nucleósidos, se absorbe por vía IM, SC o IV preferentemente. *Biotransformación.*- se metaboliza en hígado por medio de reacciones de oxidación y conjugación. *Excreción.*- se elimina rápidamente, principalmente por vía urinaria en forma intacta o como metabolitos.

5. Farmacodinamia: es un nucleósido que participa en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Este agente penetra fácilmente a la célula donde libera ATP. La energía endógena es utilizada por las células miocárdicas para su contracción, mientras que en el tracto respiratorio tiene un efecto analéptico, donde estimula el intercambio circulatorio entre el corazón y el pulmón. También se ha descrito por algunos autores que es un inmunoestimulante que interviene a la vez sobre el componente celular y el componente humoral de la respuesta inmunitaria.

6. Posología: perros y gatos en proporción de 5 mg / Kg.

7. Usos terapéuticos: se le ha utilizado como analéptico cardiaco en casos de sobredosificación de anestésicos fijos. Es un estimulante del intercambio circulatorio entre el corazón y el pulmón. También se ha sugerido como coadyuvante de la insuficiencia cardiaca y como preventivo del choque cardiaco provocado por anestésicos. Es un fármaco ideal para pacientes con choque térmico, animales seniles, débiles, deshidratados, postrados e intoxicados.

8. Reacciones adversas: elevación del ácido úrico (sérico y urinario), sin embargo las cifras se normalizan después de la suspensión del fármaco. En forma esporádica se han reportado alteraciones transitorias a nivel del SNC, aparato digestivo, función hepática, cardiovascular y/o hematológica, mismas que se normalizan después de la suspensión del medicamento. Lo más frecuente es la presentación de tremor muscular.

9. Contraindicaciones: pacientes con hiperuricemia, gota (Dálmatas), urolitiasis, nefrolitiasis, alteraciones renales, embarazo o lactancia.

10. Interacciones: no es un fármaco antagónico, sin embargo es un excelente coadyuvante en los casos de sobredosificación de anestésicos fijos. Al respecto cuando se utilice anestesia disociativa, este agente tendrá que ser evitado, ya que existe el riesgo de promover el gasto cardiaco. Por otra parte junto a la Colina, ayuda a la metabolización de grasas y colesterol en arterias e hígado. Con vitamina E ayuda a los nervios en ciertas formas de distrofia muscular.

11. Forma farmacéutica: Tornasol ®, Isoprinosine ®, Tonarsyl ® (Ruiz y Hernández, 2005; PLM, 2007).

Medicamentos Que Estimulan La Médula Espinal.

Estricnina.

Es el principal alcaloide de la nuez vómica, es decir de la semilla de *Strychnos nux-vomica* (india). La estricnina, provoca ataques convulsivos ó espasmos tónicos característicos, debido a la contracción de los músculos y tal vez se deba a estos efectos que en México se emplea como raticida (Ruiz y Hernández, 2005).

Este fármaco se absorbe rápidamente después de la administración oral o parenteral, por lo que se distribuye de forma rápida a todos los tejidos. A pesar de provocar convulsiones, no posee afinidad por el tejido nervioso, no obstante este efecto se debe a que la corteza cerebral se estimula ligeramente con dosis pequeñas. Por otro lado, para estimular los centros medulares se requieren dosis convulsivas, lo cual contraindica su uso como analéptico en la depresión por anestesia. Ejerce su efecto sobre la médula espinal al aumentar la capacidad refleja que da lugar a respuestas musculares exageradas, las cuales se disparan con el mínimo estímulo. Así también, se ha descrito que la estricnina inhibe la sinapsis inhibitorias, aparentemente por interferencia o antagonismo con la glicina (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

Sus usos en medicina veterinaria se refieren a su efecto como tónico nervioso, ya que su mecanismo de acción le permite mejorar los reflejos, acelerando las respuestas nerviosas. Así mismo, también aumenta el apetito y la digestión, esto se debe a que produce una secreción refleja salival y gástrica, aunque tiene un sabor amargo (Ruiz y Hernández, 2005).

En el cuadro 63 se muestra la dosificación de la estricnina en medicina veterinaria.

Cuadro 63. Posología de la Estricnina en medicina veterinaria.

Especie	Dosis total
Equinos y bovinos	15 – 60 mg.
Ovinos	5 – 15 mg.
Porcinos	2 – 8 mg.
Caninos	0.3 – 1 mg.
Felinos	0.1 – 0.5 mg.

(Ruiz y Hernández, 2005)

Nalorfina y Naloxona.

Son derivados de la tabaína que antagonizan muchos de los efectos de la morfina, no obstante ya no se hará la descripción completa de estos fármacos, ya que estos mismos y principalmente la naloxona ya fue descrita en el capítulo de analgésicos narcóticos u opioides. Por lo que solo se harán algunos comentarios generales acerca de su uso.

En este sentido, la nalorfina se administra vía SC ó IM, ya que por sus características fisicoquímicas no tiene efecto vía oral debido a que se destruye por efecto del pH estomacal. Al respecto, la acción más notable de la nalorfina, al igual que la naloxona, es que ambas sirven como antídoto específico en la sobredosis de morfina, del mismo modo estas sustancias también se indican como antagonicos de la neuroleptoanalgesia (Ruiz y Hernández, 2005).

En el cuadro 64 se presenta la dosificación de estos opioides.

Cuadro 64. Posología de la Nalorfina y laNaloxona, usadas en medicina veterinaria como estimulantes del SNC.

Fármaco	Especie	Dosis y usos
Nalorfina	Caninos	11 - 22 mcg/kg produciendo poca analgesia, sin depresión del encéfalo.
Naloxona	Caninos y felinos	0.002 - 0.04 mg/kg cada 2 - 4 horas y su uso es principalmente como estimulante del SNC, analéptico cardio – respiratorio y antagonista de receptores opiáceos.

(Ruiz y Hernández, 2005)

6.26 Reanimación Cardiopulmonar Cerebral (CPCR) En Pequeños Animales.

a) Historia de la CPCR en Humanos.

El fundamento actual de la CPCR tiene sus inicios a finales de siglo XIX y principios del siglo XX en Europa, donde se han realizado numerosos experimentos de reanimación con animales. Al respecto, se han registrado varios informes de pacientes humanos que recibieron masaje cardíaco tanto a pecho abierto como cerrado durante este período. Por otra parte, la era moderna de la CPCR en humanos comenzó en el 1950, esto coincidió con la aparición de la ventilación boca a boca y de la primera desfibrilación externa exitosa de un corazón humano, así mismo la eficacia de la documentación y redescubrimiento de las compresiones a pecho cerrado ocurrió en 1960 y la primera Asociación Americana del Corazón para la reanimación cardiopulmonar y atención de emergencias cardíacas fueron instituidas en 1966.

Los criterios más recientes de CPCR fueron publicados por la Asociación Americana del Corazón en el 2000, los cuales se basan en las conclusiones de la Conferencia Internacional del mismo año sobre la reanimación cardiopulmonar y atención cardiovascular de urgencia. Este documento refleja un consenso internacional de la opinión de los expertos, donde establecen modelos que fueron creados con un énfasis basado en evidencias médicas. En concreto, esto implicó una búsqueda minuciosa de todos los datos científicos disponibles.

Los estudios individuales fueron clasificados según el nivel de evidencia (del 1-8), sin embargo los modelos de pruebas en animales fueron clasificados como nivel 6 debido a su limitada aplicabilidad a los seres humanos. Esta información fue posteriormente integrada y las recomendaciones fueron evaluadas por la comunidad científica con precisión, para la seguridad, costo, eficacia y la posibilidad de enseñar.

Las intervenciones que figuran en las directrices se agrupan en clases basada en la calidad de la evidencia que apoya su uso. En este marco, las recomendaciones de la Clase I son las intervenciones de elección, con el apoyo de una prueba que se considera excelente, aceptable, segura y útil, seguidas de la clase IIa, en la cual se consideran las recomendaciones con buen nivel de evidencia con pruebas

de laboratorio y que están apoyados en los estándares de cuidado. Por otra parte, en la clase IIb están apoyados por un menor nivel de evidencia, pero también se considera aceptable, seguro, útil, y se encuentran dentro de los estándares de cuidado. En la clase III, las intervenciones son consideradas inaceptables, sin beneficio en la documentación o con evidencia del daño. Por último, la Clase indeterminada fue creada para las intervenciones en una fase de investigación preliminar con resultados iniciales prometedores, pero sin pruebas suficientes para determinar una clasificación de clase final.

b) CPR en Medicina Veterinaria.

Las directrices para el año 2000 representan un paso adelante en CPR para los pacientes humanos. Sin embargo, la aplicación de un enfoque basado en pruebas en la medicina veterinaria no es posible porque hay sólo un pequeño número de estudios retrospectivos que documentan los resultados y no hay estudios clínicos con los que se comparen las estrategias de reanimación. Además, los casos de paro cardiopulmonar (CPA) y CPR que han sido estudiados, casi todos se han realizado en animales normales con fibrilación ventricular inducida experimentalmente, y pocos, son representativos de situaciones de importancia clínica. Debido a estas limitaciones, los protocolos de CPR veterinarios se han extrapolado a partir de la experimentación en animales y una adaptación en humanos, o bien, han sido basados en la experiencia clínica.

En general, los animales que sufren CPA tienen un mal pronóstico para la supervivencia a largo plazo. En este sentido, los primeros estudios retrospectivos informaron que las tasas de reanimación realizadas con éxito en perros son del 25% y 22% en los gatos. Sin embargo, estos resultados no han sido apoyados por análisis más recientes, no obstante, en un estudio de Kass y Haskins (1992) se reportaron tasas de supervivencia a 1 semana de menos de 4% para los perros y gatos que recibieron CPR después de un paro cardiorrespiratorio completo. Esto es similar a las posteriores tasas de aprobación de la gestión de CPA en el hospital de un 4.1% para los perros y 9.6% para los gatos reportado por Wingfield y Van Pelt (1992). En comparación, los dos estudios más recientes en pacientes humanos que sufren arresto circulatorio se producen tasas de supervivencia del 21 - 29%, de los cuales el 93% de los pacientes que salen del hospital no presentan lesiones neurológicas.

Es importante señalar que el pronóstico para los animales que recibieron CPR no es uniforme. Autores como Kass y Haskins (1992), reportan que todos los animales que sobrevivieron sufrieron CPA secundaria a la administración de fármacos o anestesia general. En el año de 1992, Wingfield y Van Pelt, documentaron que la probabilidad de supervivencia fue significativamente mejor si el animal solo sufrió un paro respiratorio, sin paro circulatorio. En estos casos, el 28% de los perros y el 58% de los gatos sobrevivieron hasta el alta hospitalaria.

Esto pone de relieve la idea de que hay dos subgrupos de animales que requieren CPR. La primera se compone de los pacientes con un proceso reversible de la enfermedad subyacente, ejemplos de esto incluyen la sobredosis de anestesia, una estimulación vagal mediada por la obstrucción de la vía aérea superior, hemorragia o anormalidades de electrolitos, tales como la hiperkalemia secundaria a la obstrucción uretral. En estos casos, una reanimación exitosa puede conducir a la supervivencia a largo plazo, y los esfuerzos de reanimación agresiva están garantizados. Por otro lado, el segundo subgrupo de pacientes incluye a los que tienen estados avanzados de la enfermedad, tales como la sepsis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), neoplasias y enfermedades cardíacas graves, pulmonares o neurológicas. Para estos pacientes, el pronóstico de supervivencia a largo plazo después de la CPA es extremadamente pobre (un fenómeno que se observa también en la medicina humana). Debido al pronóstico desfavorable en estos pacientes, es muy importante considerar cuando no iniciar la reanimación, ya que en muchos de estos casos, los debates previos con el propietario sobre el pronóstico y el establecimiento de “no resucitación”, se convierten en un código donde no se realizan esfuerzos inútiles de reanimación que sean inhumanos para el paciente.

Además del proceso de la enfermedad subyacente, el éxito depende del rápido reconocimiento de la CPA y el pronto inicio de CPR, ya que si el médico ha presenciado episodios de este tipo la experiencia le va a permitir una mejor oportunidad de reanimación con éxito, del mismo modo una estrecha vigilancia es esencial para los pacientes en riesgo. De esta manera, el tener una vigilancia intensiva permite el reconocimiento y la mejora de los factores que suelen predisponer a los animales a la CPA, como alteraciones respiratorias y cardiovasculares, incluyendo hipoxia, hipercapnia, hipotensión, arritmias cardíacas y anemia severa. Otros factores que pueden preceder a la CPA son el equilibrio ácido – base de electrolitos, o bien la pre – existencia de anormalidades metabólicas, especialmente la acidosis, hiperkalemia, hipoglucemia e hipotermia. Así que, identificar y corregir

estos problemas le ayudarán al MVZ a hacer frente a las condiciones subyacentes, con la finalidad de que pueda evitar muchos casos potenciales de CPA.

El manejo de la CPA no termina con el retorno de la circulación espontánea (ROSC). Muchos de estos pacientes son extremadamente inestables y son propensos a episodios adicionales de la CPA. Wingfield y Van Pelt (1992) reportaron tasas de detención del 68% en perros y un 37.5% en los gatos después de la reanimación inicial de la CPA.

c) Soporte Vital Básico.

El soporte vital básico se refiere al establecimiento de una vía aérea permeable, una ventilación asistida y la realización de las compresiones de pecho. Para maximizar las posibilidades de supervivencia, estas medidas deben iniciarse lo más rápidamente posible después del CPA. Estas maniobras de soporte se realizan de acuerdo con la nemotecnia ABC (vía aérea, respiración y circulación). Sin embargo, en medicina humana se ha sugerido recientemente un enfoque diferente siendo en estos CAB (circulación, vía aérea y la respiración). Esta variación surgió debido a arritmias cardíacas secundarias a la enfermedad de las arterias coronarias que son causas comunes del CPA en las personas, así como a la desfibrilación temprana que está asociada con las mejores tasas de supervivencia. Además, hay pruebas de que la ventilación inmediata no puede ser necesaria en CPR. Por ejemplo, el pH arterial, la PCO_2 (presión parcial de CO_2) y la saturación de O_2 pueden ser mantenidas por la compresión torácica externa sin ventilación durante al menos 4 minutos en un canino con fibrilación ventricular.

En la medicina veterinaria, el enfoque ABC sigue siendo más apropiado que el enfoque CAB por varias razones. En primer lugar, las afecciones de vías respiratorias y la estimulación vagal son comunes en los pacientes veterinarios; estas situaciones responden a menudo a la asistencia respiratoria y los medicamentos, sin compresiones de pecho. En segundo lugar, en contraste con la situación en los seres humanos, el paro cardíaco en los animales es con mayor frecuencia resultado de condiciones que no son principalmente de origen cardíaco. Como resultado de estas condiciones, se consideran factores tales como la hipoxia, hipotensión y acidosis están presentes en el momento del

CPA. Por otra parte, la hipoxemia e hipercapnia disminuyen la probabilidad de que la reanimación con CPA tenga éxito, por lo que la ventilación temprana es más apropiada en CPR veterinario.

- **Vía aérea.**

La intubación orotraqueal se realiza fácilmente en los pacientes pequeños, para ello puede ser utilizado un laringoscopio y un aspirador de sangre o líquido para facilitar la visualización de la laringe. Si la laringe no se visualiza, se puede palpar la glotis e insertar manualmente el tubo endotraqueal. Cuando la intubación orotraqueal es imposible, la traqueotomía de emergencia se realiza mediante una cánula de traqueotomía o un tubo endotraqueal con manguito si es necesario.

La colocación del tubo siempre debe ser verificada, para posteriormente proceder al inflado del manguito y a sujetar el tubo en su lugar. La inadecuada colocación del tubo endotraqueal o el desprendimiento accidental del tubo es común en los pacientes humanos y veterinarios. Al respecto, la visualización directa o la palpación son los métodos más fiables para confirmar la colocación del tubo endotraqueal, sin dejar de lado la exploración de la pared torácica y la auscultación de los sonidos broncovesiculares. La falta de movimiento de la pared torácica o la ausencia de ruidos pulmonares debe sugerir una búsqueda inmediata de un tubo mal colocado, un manguito desinflado o una enfermedad grave del espacio pleural.

En este sentido, un capnógrafo puede ser utilizado para confirmar la intubación traqueal, ya que el gas expirado tiene mayor presión parcial de CO₂ que el gas de esófago, incluso durante períodos de gasto cardíaco muy bajo.

- **Respiración.**

Entre las recomendaciones actuales por la CPR veterinaria, se indica que se debe proporcionar una ventilación a presión positiva con oxígeno al 100% en rangos de 10 – 24 respiraciones por minuto o cuando menos la frecuencia respiratoria basal que manifestó el paciente antes de ser anestesiado. Una menor tasa de ventilación es adecuada para perros grandes (> 15 kg), mientras que una tasa más alta es apropiada para perros pequeños (<15 kg) o gatos.

En los seres humanos, las recomendaciones actuales sugieren que los adultos reciban 10 – 12 respiraciones por minuto y los niños o lactantes 20 respiraciones por minuto. Al estimular las respiraciones la pared del pecho debe alcanzar un movimiento normal y las presiones de la vía aérea máxima no deben superar los 20 cm de H₂O, por lo que la respiración asistida inadecuada de la pared torácica o de las presiones de la vía aérea alta debe conducir a una búsqueda de posibles causas subyacentes, como la mala posición del tubo, la oclusión, enfermedades del espacio pleural, como neumotórax, derrame pleural y hernia diafragmática.

- **Circulación.**

El objetivo de apoyo circulatorio durante CPR es aumentar al máximo la perfusión miocárdica y cerebral. La presión de perfusión miocárdica es determinada por la diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión en la aurícula derecha. La presión de perfusión cerebral es determinada por la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal. Mayores presiones de perfusión miocárdica ROSC se correlacionan con éxito tanto en perros como personas y la adecuada presión de perfusión cerebral es fundamental para el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral y los niveles de ATP en el cerebro. El CPR puede ser utilizado con la compresión del tórax, masaje cardíaco externo o interno para generar el flujo de sangre. Independientemente del método que se emplea, es imperativo instituir rápidamente el soporte circulatorio y reducir al mínimo las interrupciones.

Figura 47. Camplaje parcial de la aorta torácica tras la bifurcación del tronco braquiocefálico. Esta maniobra proporciona un mayor flujo cerebral en el masaje.



d) CPR de pecho cerrado.

La CPR de tórax cerrado produce flujo de sangre mediante dos mecanismos: el primero de ellos es la compresión cardíaca directa (el bombeo del corazón) y el segundo de ellos, los gradientes de presión (la bomba torácica). La teoría de la bomba cardíaca sostiene que el flujo arterial es un resultado de la compresión directa del ventrículo y probablemente predomina en los pequeños pacientes (pacientes pediátricos, gatos y perros pequeños <15 kg) con un tórax compatible.

La teoría de la bomba torácica sostiene que el flujo de sangre se debe a un aumento generalizado de la presión intratorácica que se transmite de manera diferente a la circulación arterial y venosa. Este gradiente de presión es el responsable para el flujo de sangre hacia adelante y se cree que es el mecanismo que predomina en los perros más grandes.

La recomendación actual para CPR de tórax cerrado en pacientes humanos es proporcionar 100 compresiones por minuto en adultos y niños, y hasta 120 compresiones por minuto en los lactantes. Esto es consistente con las recomendaciones anteriores para proporcionar 80 – 120 compresiones por minuto en pacientes veterinarios.

Por lo que respecta a modelos experimentales en perros, en estos se ha demostrado que las tasas de compresión más alta (120 compresiones por minuto) producen mayor presión de perfusión aórtica y coronaria, así como la mejora del ROSC y 24 h de la supervivencia en comparación con los índices más bajos (60 compresiones por minuto). Así también, la hemodinámica mejora notablemente con una tasa de al menos 100 - 120 compresiones por minuto en pacientes veterinarios. Otros modelos caninos han demostrado que el gasto cardíaco se maximiza cuando la duración de la compresión es de aproximadamente el 50% del ciclo, de modo que la sístole y diástole artificiales son de igual longitud.

La profundidad y la fuerza de compresión necesaria para producir el flujo de sangre varía de manera individual entre los pacientes, así que, comprimir el diámetro de la pared torácica por un 25 - 33 % ha sido sugerido como el mejor parámetro, sin embargo, una mayor compresión puede ser necesaria para generar un flujo sanguíneo adecuado. Además, el tamaño del paciente determina

también cómo se realizan las compresiones a fin de maximizar el mecanismo probable de flujo de sangre.

De esta manera, en los gatos y perros pequeños (<15 kg), los mecanismos predominantes de la bomba cardiaca y compresiones pueden ser realizadas directamente sobre o rodeando el corazón. En los pacientes más grandes, donde el mecanismo de la bomba torácica es más importante, las compresiones deben ser realizadas en la mayor parte del tórax.

De tal forma, que la realización de las compresiones de pecho en pacientes en decúbito lateral es más fácil, que en perros de más de 15 kg en posición de decúbito dorsal donde a menudo es difícil llevar a cabo CPR en esta posición. Por otra parte, realizar la desfibrilación en decúbito dorsal puede ser peligroso, ya que los miembros posteriores y anteriores del paciente pueden tocar al operador.

Figura 48. Masaje cardíaco en decúbito lateral derecho.



Figura 49. Masaje cardíaco en decúbito lateral dorsal.



El CPR de pecho cerrado produce menos del 20% del gasto cardíaco normal, donde las técnicas de reanimación incluyen la ventilación y compresión simultáneas (SVC), la compresión – descompresión activa (ACD), alta frecuencia de la compresión del tórax, circunferencia o la compresión de chaleco, CPR mecánica, etapas de compresión torácico – abdominal – descompresión (PTACD), el uso de una válvula de umbral de impedancia (ITV) y la compresión abdominal interpuesta (IAC).

En la actualidad, entre las técnicas que son fácilmente aplicables a los pacientes en clínicas veterinarias, se cita la compresión torácica circunferencial con las dos manos. Esta se recomienda para los pacientes pediátricos, mientras que la compresión abdominal interpuesta, se recomienda como complemento a la compresión del tórax.

Con el IAC, el abdomen se comprime durante la fase de relajación de la compresión del tórax, aumentando la presión arterial, el gasto cardíaco, la contracción miocárdica y el flujo sanguíneo cerebral. Si bien los autores han reconocido los daños a los órganos parenquimatosos en perros después de la IAC, cabe señalar que este procedimiento no ha sido estudiado en el embarazo o en pacientes con cirugía abdominal reciente. Por esta razón, la IAC esta recomienda como una intervención de la clase IIb si se dispone de personal capacitado y teniendo en cuenta esto, esta maniobra debe considerarse como un complemento de la CPR en pacientes veterinarios.

La ventilación y compresión simultánea (SVC) aumentan la presión arterial sistólica y diastólica, así como el flujo sanguíneo cerebral en comparación con CPR estándar, sin embargo, la VCS es muy difícil de lograr, sobre todo en pacientes con mayores tasas de compresión.

El uso de otras técnicas para aumentar la circulación, incluida la compresión – descompresión activa (ACD), chaleco CPR, CPR mecánico y el uso de una válvula de umbral de impedancia, han recibido recomendaciones de la clase IIb en las guías del 2000. Sin embargo, estas técnicas tienen una aplicación limitada en pacientes clínicos veterinarios en este tiempo, a la vez que otras técnicas, como CPR de alta frecuencia y por etapas de compresión torácico – abdominal – descompresión (PTACD) han recibido recomendaciones de Clase indeterminada y también están limitadas en su aplicación a los pacientes veterinarios.

e) CPR de pecho abierto.

El CPR de pecho abierto emplea masaje cardíaco directo para generar el flujo sanguíneo y se asocia con un aumento del gasto cardíaco, presión arterial, la presión de perfusión coronaria y la presión de perfusión cerebral, en comparación con CPR de pecho cerrado.

La CPR de pecho abierto también se ha asociado con aumento de ROSC y se considera una intervención de la clase IIb en la guía del 2000. Esta técnica permite la visualización del corazón, la compresión o pinzamiento aórtico, y desfibrilación interna (cuando la distribución de corriente a la fibrilación cardíaca está asegurada). Además, un enfoque en el pecho abierto permite el diagnóstico y el tratamiento de ciertas condiciones intratorácicas, incluyendo neumotórax y efusión pericárdica.

El acceso a la cavidad torácica se logra a través de una toracotomía lateral rápida en el sexto espacio intercostal izquierdo. Alternativamente, al corazón se puede acceder directamente mediante una incisión en el diafragma en pacientes sometidos a cirugía abdominal. Los estudios experimentales en perros han demostrado que la compresión del corazón con las dos manos es superior a la utilización de una mano y que las mayores tasas de compresión (arriba de 150 compresiones por minuto) se asocian con mayores presiones de perfusión de órganos vitales. El logro de estas maniobras, puede ser limitado por el tamaño del paciente, la conformación y el llenado cardíaco.

Figura 50. Masaje cardíaco directo tras toracotomía de urgencia. El corazón se toma tras retirar el pericardio y se presiona de forma rítmica sobre los ventrículos.



El aumento del flujo sanguíneo coronario y cerebral durante la CPR de tórax abierto puede ser producido por la compresión manual o pinzamiento de la aorta torácica descendente, que se puede lograr a través de una variedad de técnicas, pero es fácil de realizar por la disección de la aorta y mediante un tubo de goma roja, drenaje de Penrose o torniquete Rumel, con la finalidad de ocluir el vaso. Una vez que se ha logrado la ROSC, la eliminación gradual de la oclusión de la aorta se debe realizar en un intervalo de 5-10 min.

Ciertamente, la CPR de pecho abierto requiere de recursos para realizar el procedimiento y proveer de cuidados intensivos de reanimación al paciente. Sin embargo, la incidencia de complicaciones en pacientes humanos es baja, con tasas de infección menores al 10% y los casos de lesión cardíaca inferior a 2%.

Las indicaciones para una CPR de pecho abierto inmediato incluyen enfermedades del espacio pleural (por ejemplo, neumotórax, derrame pleural, hernia diafragmática), derrame pericárdico, heridas penetrantes en el pecho y trauma de la pared torácica. Otras indicaciones que se incluyen para la realización de CPR de pecho abierto son, hemoperitoneo y perros de raza grande (> 20 kg). El CPR de pecho abierto también se debe realizar en animales que presentan asistolia o en cualquier paciente donde la CPR de tórax cerrado no produce ROSC en 2 – 5 minutos.

f) Soporte Vital Avanzado (ALS).

La CPR es la combinación de los procedimientos que se realizan en el soporte vital básico y avanzado, no obstante también se incluyen los cuidados de post - reanimación. El ALS requiere de recursos adicionales y personal especializado, donde el equipo de trabajo debe tener una buena práctica de CPR y todo el material que se requiere deberá estar listo en su lugar. Los procedimientos que se incluyen en un soporte avanzado son la electrocardiografía, terapia farmacológica y el uso del desfibrilador. Para el desarrollo de un ALS el MVZ necesita determinar lo siguiente:

- **Identificación del arresto cardiopulmonar (CPA) en el electrocardiograma (ECG).**

El número de ritmos electrocardiográficos asociados con el CPA en pequeñas especies es limitado y en la mayor parte de las situaciones el ECG revela signos de bradicardia, actividad eléctrica

sin pulso (PEA), fibrilación ventricular (FV) o asistolia. Al respecto, en un estudio de 232 casos de pacientes con problema cardiopulmonar y detención respiratoria, la disociación electromecánica ahora conocida como PEA fue el ritmo más común de arresto con el 23.3% de los casos. Esto fue seguido por asistolia con 22.8%, FV con 19.8% y signos de bradicardia con 19%.

- **Desfibrilación.**

Una aplicación rápida del desfibrilador eléctrico es solamente un método efectivo para convertir una FV o una asistolia a un reordenamiento del impulso eléctrico en el miocardio, es decir, a un ritmo de contracción ventricular normal. En este sentido, el tiempo que transcurre entre la presentación de la FV y el estado de shock es inversamente correlacionado con la supervivencia.

Un estudio retrospectivo reciente y que fue realizado en humanos indicaron un 5.5% de disminución en su sobrevivencia con cada minuto que sobrepasaba desde el minuto del colapso hasta la descarga eléctrica y el cuidado definitivo.

En medicina humana, la desfibrilación es recomendada antes de la terapia específica con fármacos, lo que en medicina veterinaria resulta ser diferente, ya que aproximadamente el 20% los pacientes (pequeñas especies) que tienen FV como ritmo de detención inicial, la han desarrollado nuevamente durante la reanimación.

Varias técnicas de desfibrilación externa pueden ser utilizadas en pequeñas especies y el estándar que se toma del desfibrilador, es que éste se pueda aplicar a cada lado del pecho del animal en decúbito dorsal. Así mismo, esta posición puede ser peligrosa para el operador ya que las piernas de los pacientes pueden afectarse durante la desfibrilación o inclusive tocar al MVZ durante esta maniobra y ocasionar una descarga eléctrica en este último. De esta manera, lo más seguro para el paciente y el operador es colocar el desfibrilador por debajo, es decir en decúbito lateral y sobre el lado superior.

Ante esta circunstancia, los nuevos desfibriladores tienen adhesivos en los electrodos y un disparo remoto, no obstante, para esto se requiere adherirse del pelo, sin embargo esto no es práctico

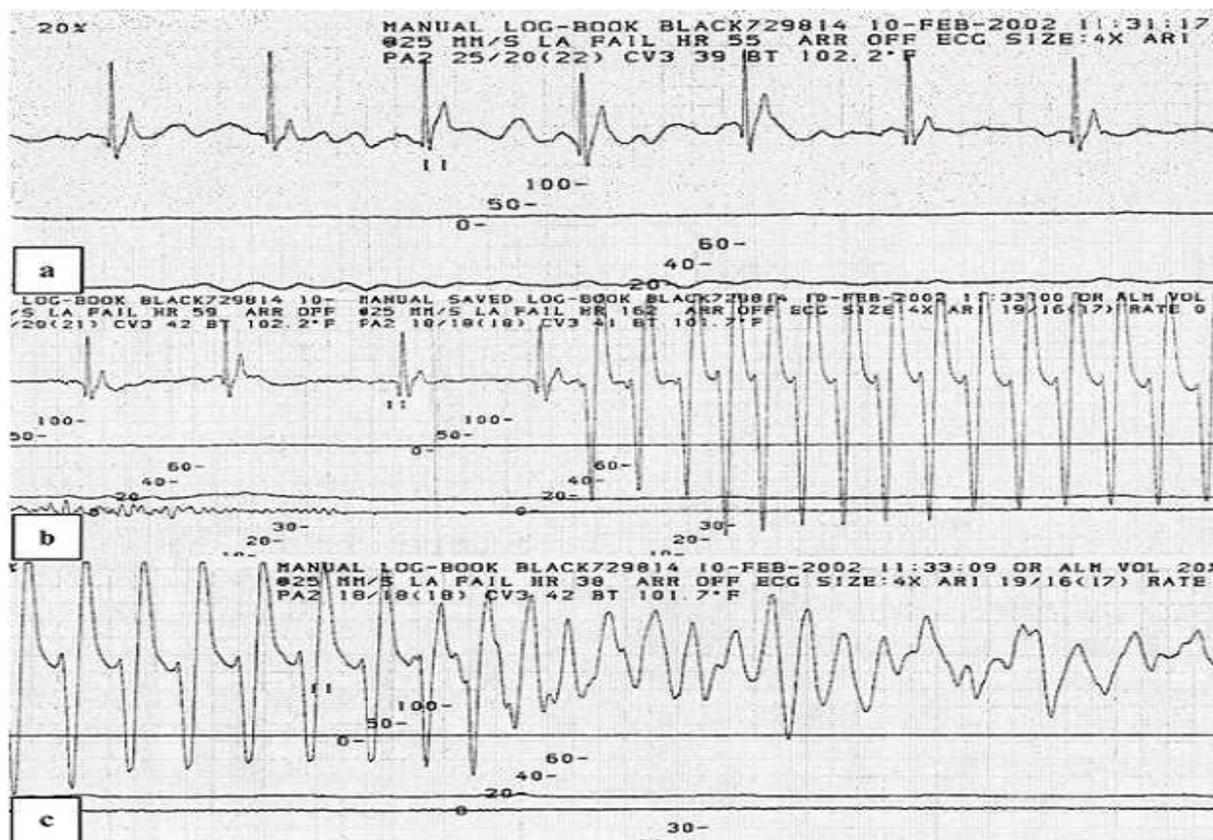
en situaciones de emergencia. En ambas situaciones, las descargas son aplicadas a través de la pared del tórax y deben ser continuas, donde la energía de la descarga inicial es de 3 – 5 J/Kg y la energía del segundo y tercer shock se incrementan casi en un 50% cada una. Al respecto, las pausas deben ser tomadas solamente para recargar el desfibrilador y reevaluar al paciente con un monitor cardiaco o con un ECG.

Una ineficiente fuerza de la corriente, usualmente es evidenciada por un olor a quemado, que puede deberse a uso de una cantidad copiosa de gel en los electrodos y por no asegurar el contacto con la piel. Así, cantidades excesivas de alcohol sobre el ECG pueden incrementar la probabilidad de fuego especialmente en presencia de oxígeno al 100%.

La desfibrilación interna es acompañada con la apertura del pecho en una maniobra de CPR usando paletas especiales. Para realizar este manejo, entre las paletas y el pericardio se colocan esponjas con jabón quirúrgico y solución salina, con el propósito de dar tres shocks de 0.5 – 1 J/Kg (usando el mismo protocolo de descarga como previamente fue descrito). Por otra parte, si las paletas internas no se encuentran o si el equipo médico no puede reaccionar rápidamente, la desfibrilación externa puede ser utilizada adecuadamente durante la apertura en una maniobra de CPR.

Una inestabilidad hemodinámica puede llevar a una taquicardia ventricular (TV) que puede ser terminada por descargas eléctricas (cardioversión); así mismo la TV es un ritmo de arresto extremadamente raro en la medicina veterinaria.

Figura 51. Tiras de ECG de un perro que sufren de la CPA. Trazados arterial sistémica y pulmonar aparecen debajo de la ECG en todos los paneles. (a) baja actividad eléctrica sin pulso (PEA). (b) la actividad eléctrica sin pulso avanza a taquicardia ventricular (TV). (c) taquicardia ventricular que progresa a la fibrilación ventricular (FV).



- **Fluidoterapia y terapéutica farmacológica.**

El acceso a un catéter intravenoso es vital en el desarrollo de una CPR, de tal manera que una cánula central es mejor para la difusión del fármaco, así como para que el tiempo de circulación decrezca en comparación con la difusión periférica. Sin embargo, las venas periféricas, la vía intraósea y/o rutas intratraqueales también pueden ser usadas. Del mismo modo, el uso de una vía de administración particular depende de la situación individual de cada paciente, donde una venodisección de la vena yugular, cefálica o safena puede ser desarrollada si el acceso a la misma se imposibilita debido a la vasoconstricción periférica.

Entre los accesos intraóseos se incluyen la fosa trocantérica del fémur, la porción proximal del húmero o la cresta de la tibia. Por otro lado, los fármacos que pueden ser recomendados para la ruta intratraqueal son Atropina, Epinefrina, Lidocaína y Vasopresina, en los cuales la dosificación es incrementada de 2 - 2.5 veces y el fármaco es diluido en agua estéril o solución salina estéril (a un volumen de 5 – 6 ml) de acuerdo a la facilidad de absorción. Finalmente, la medicación por inyección intracardiaca debe ser evitada especialmente durante la CPR a pecho cerrado, donde la inyección es común que presente complicaciones tales como neumotórax, hemopericardio o arritmias intratables.

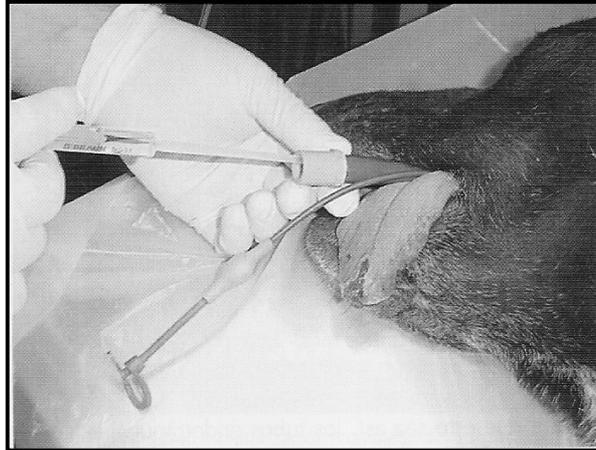
Los principales tratamientos farmacológicos usados en la CPR son a base de vasopresores, vagolíticos y antiarrítmicos. Por otra parte, el uso de fluidos intravenosos ha sido una práctica estándar en la CPR veterinaria, ya que con esta práctica se pretenden disminuir los accidentes cerebro – cardiovasculares.

- **Terapia con vasopresores.**

La finalidad de la administración de fármacos adrenérgicos y no adrenérgicos estimulantes de la actividad cardíaca durante la CPR es incrementar la presión aórtica y diastólica, aumentando con ello la presión cerebral y difusión miocárdica.

La epinefrina es el vasopresor de mayor acción en la CPR y se encuentra indicada para el manejo de asistolia o de PEA, no obstante se contraindica su uso en TV y/o FV. Las dosis bajas de este fármaco son de 0.01 - 0.02 mg/Kg, mientras que las dosis altas fluctúan entre 0.1 - 0.2 mg/Kg y en ambos casos se ha sugerido en protocolos de pacientes humanos y veterinarios, donde su administración se ha asociado a incrementos en ROSC y supervivencia temprana. La administración de epinefrina se repite a intervalos de 3 a 5 minutos siguiendo una dosis inicial.

Figura 52. Administración intratraqueal de unas dosis de epinefrina. La administración del fármaco se hace diluyéndolo en SSF y usando una sonda de orina estéril.



En lo que se refiere a agentes no adrenérgicos, han sido investigados diversos fármacos entre los que sobresale la vasopresina, cuya acción farmacológica es ser un potente vasoconstrictor.

Figura 53. Inyección intraventricular de una dosis de epinefrina.



- **Terapia Bufferada.**

La terapia con bicarbonato de sodio durante la CPR es controversial, por que los efectos adversos incluyen hiperosmolaridad, hipernatremia y acidosis intracelular. Una administración rápida de bicarbonato también ha sido documentada como una de las causas de hipotensión a consecuencia de

la alta osmolaridad de la solución. Así mismo, el bicarbonato de sodio ha sido recomendado en casos de hiperkalemia severa y durante períodos prologados de CPR (más de 10 minutos), además este fármaco puede ser considerado después de otras intervenciones incluyendo intubación, ventilación, compresión cardiaca, desfibrilación y terapia farmacológica que no sean efectivas.

Las recomendaciones de dosificación son 1 mEq/Kg y en los casos de reanimación prolongada se sugieren 0.5 mEq/Kg a intervalos de 10 minutos si fuese necesario. Otros búfferes tales como THM, carbicap y tribonap, han sido evaluados en los signos de CPR.

Así también, la terapia electrolítica es recomendada cuando existe una deficiencia, por ejemplo, el magnesio esta indicado para tratar arritmias ventriculares en pacientes con sospecha de hipomagnesemia, así como para pacientes con TV polimórfica. Por otra parte, el uso de calcio durante la CPR es restringido y es recomendado en pacientes con hiperkalemia severa e hipocalcemia, sin embargo, el uso de calcio como una rutina no es recomendado ya que puede dañar a la célula provocando una isquemia.

- **Terapia para disminución anestésica.**

La disminución cardiopulmonar asociada con la anestesia es la causa más común en los pacientes veterinarios de los consultorios en México, por el contrario en hospitales de Estados Unidos es la causa menos frecuente con una tasa de incidencia del 0.5% en perros y 0.4% en gatos.

Esto puede ser una de las causas más tratables de CPA encontrados por médicos veterinarios, ya que en muchos casos, los animales que reciben una sobredosis relativa de un opioide, benzodiacepina y/o agonista alfa 2 adrenérgico como parte de un protocolo anestésico, pueden ser salvados porque existen fármacos antagónicos, de esta forma si los efectos adversos se deben a opioides se utiliza naloxona como antagónico a una dosis de 0.02 - 0.04 mg/Kg IV, en cambio cuando la sobredosis se debe a benzodiacepinas, el antagónico a usar es el Flumazenil a dosis de 0.02 mg/Kg IV. Finalmente, cuando los efectos adversos se deben a la administración de tranquilizantes alfa 2 adrenérgicos, entonces los antagonistas específicos sugeridos son la Yohimibina y el Atipamezol, cuyas dosis son de 0.1 - 0.2 mg/Kg IV, en ambos casos administrados de forma lenta.

- **Monitoreo eficaz de reanimación.**

Este es un método aplicable para monitorear la eficacia del método de reanimación y en él se incluyen exámenes físicos, análisis de sangre, oximetría y la capnografía, sin embargo si se tiene la infraestructura también es recomendable realizar otras técnicas, tales como el monitoreo de la presión arterial y la presión al miocardio que pueden proveer información adicional. Así mismo, estos métodos citados son menos prácticos en muchas situaciones de reanimación y usualmente son limitados para modelos experimentales sobretodo en aquellos pacientes en los cuales el monitoreo de hemodinámica invasiva esta lista para desarrollarse.

Figura 54. Monitorización completa de un paciente. Las complicaciones pueden detectarse precozmente con estos sistemas.



El pulso femoral es uno de los signos más usualmente medidos y efectivos en el flujo sanguíneo. La presión de pulso representa la diferencia de la presión sistólica y la presión diastólica, por lo que no necesariamente es correlativa con la distribución, especialmente si la presión diastólica es menor.

Relativamente los analizadores de gases son caros y aunque están disponibles para los veterinarios, este tipo de aparato es usado, pero es muy útil en el monitoreo de la CPR. Así mismo, los valores del gas de la sangre deben ser interpretados con precaución porque hay una diferencia entre la arteria y la vena.

Al respecto, el tejido experimenta hipoxia severa, hiperkalemia y acidosis. La vena sistémica y la vena de sangre mezclada reflejan las consecuencias de esta pobre difusión, un significativo pH y un alza en valores de pCO₂ por lo tanto la medición de gases en la sangre venosa se debe hacer para asegurar el estado de equilibrio ácido – base del tejido, aunque también puede ser utilizado como guía de manejo durante la reanimación.

Consecuentemente en los pacientes en que fueron implementadas maniobras de CPR, usualmente requieren soportes significativos cardiovasculares y ventilatorios durante el período post – reanimación, ya que el arresto del flujo que presenta durante este estado puede también precipitar en fallas renales, síndrome de reperfusión, coagulación intravascular diseminada, así que estos monitoreos intensivos y cuidados del paciente son requeridos para optimizar el ritmo cardiaco, presión, oxigenación, ventilación y difusión de los órganos vitales.

Como parte del monitoreo de un paciente con CPR, si el médico identifica presión intracraneal alta, este hallazgo tal vez se encuentre asociado a alteraciones en niveles de conciencia, cambios en las pupilas, estrabismo, papiledema y herniación de cerebro, que se encuentran asociadas con midriasis bilateral, bradicardia, hipertensión e hipoventilación. Al respecto, si la presión intracraneal es elevada se sospecha de hiperventilación (PaCO₂ de 30 – 35 mmHg), por lo que puede administrarse manitol a una dosis de 0.25 – 1 g/Kg.

A continuación, en el cuadro 65 se presentan los principales fármacos utilizados en las maniobras de CPR.

Cuadro 65. Dosis, vías de administración e indicaciones generales de los fármacos de mayor uso en CPR.

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Comentario
Amiodarona	5 – 10 mg/kg	IV	Causa hipotensión
Atropina	0.04 mg/kg	IV, IT, IO	Usar dosis baja en el ritmo de perfusión y sólo en casos de bradicardia
Gluconato de calcio	50 mg/kg	IV, IO	No usar continuamente en CPR
Epinefrina (dosis baja)	0.01 – 0.02 mg/kg	IV, IT, IO	Repetir dosis cada 3 – 5 minutos
Epinefrina (dosis alta)	0.1 – 0.2 mg/kg	IV, IT, IO	Repetir dosis cada 3 – 5 minutos
Flumazenil	0.02 mg/kg	IV, IT, IO	Se usa en casos de depresión por sobredosis de benzodiazepinas
Lidocaina	2 mg/kg	IV, IT, IO	Aumenta el umbral de desfibrilación y es un antiarrítmico
Sulfato de magnesio	30 mg/kg	IV, IO	Usar solo en pacientes con hipomagnesemia
Manitol	0.25 – 1 g/kg	IV, IO	Disminuye la presión intracraneal
Naloxona	0.02 – 0.04 mg/kg	IV, IT, IO	Se sugiere utilizar en caso de sobredosis por opiáceos, sin embargo también se indica como antagonista no competitivo en la anestesia disociativa
Bicarbonato de sodio	1 mEq/kg	IV, IO	No usar de forma rutinaria
Vasopresina	0.8 µ/kg	IV, IO	Vida media más larga que la epinefrina

▪ **Perspectivas de la CPR.**

La ciencia de la reanimación avanza constantemente y la investigación actúa en modelos clínicos experimentales de CPR, de esta manera en algunas áreas de investigación se ha propuesto incluir métodos de difusión artificial, en los cuales se incluyen la institución rápida de bypass cardiopulmonar, oxigenación de membrana (ECMO), técnicas de difusión de la aorta para la reanimación selectiva y vascularización al miocardio. Por otro lado, existen estudios más extensos de vasopresión donde se sugiere el uso de Adenosina que se utiliza para ayudar al corazón a latir de

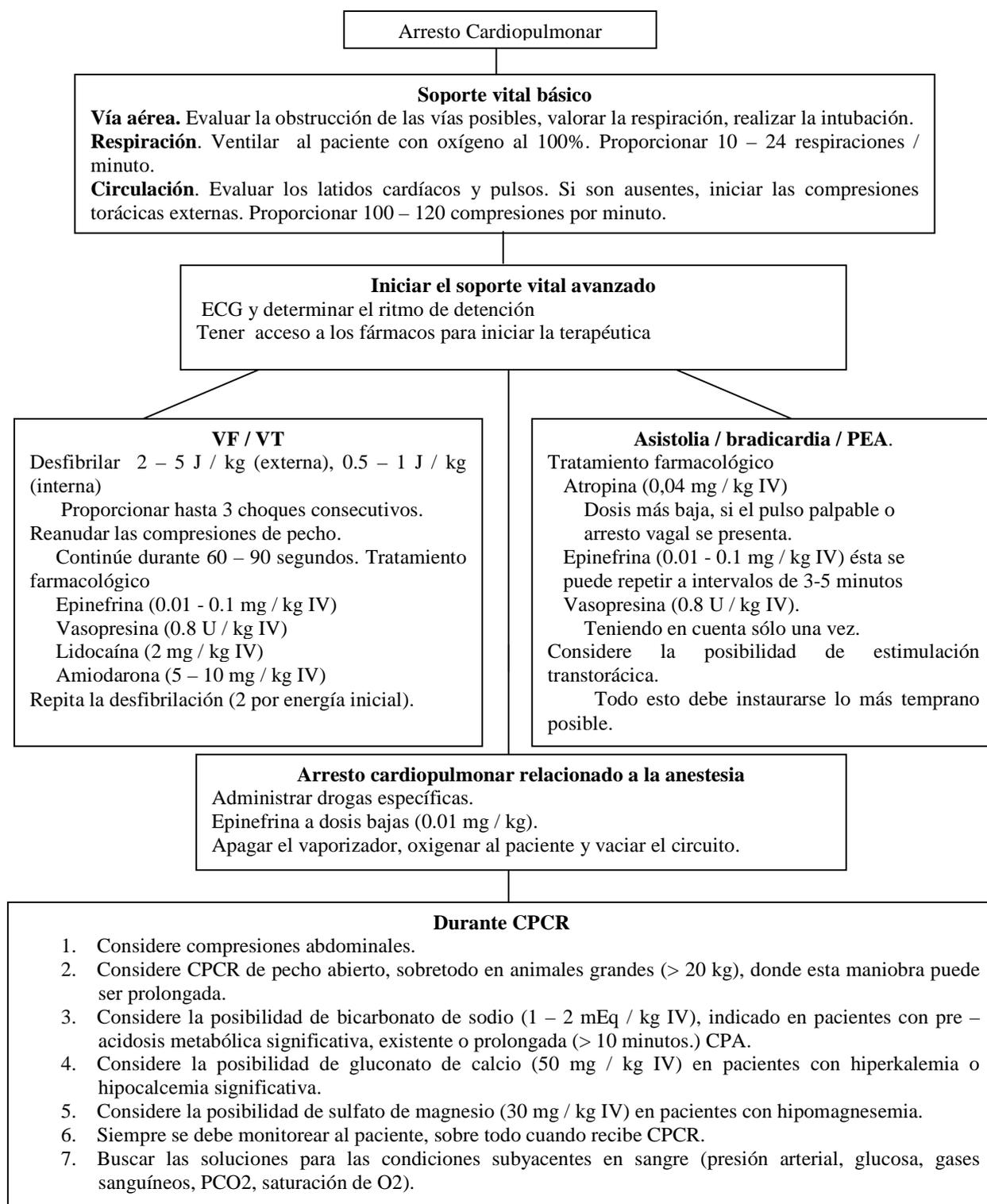
manera regular, no obstante este medicamento no es efectivo para todos tipos de pulsos cardíacos irregulares.

Otro fármaco que se encuentra en investigación es la aminofilina, cuya finalidad de uso es disminuir el broncoespasmo y el bloqueo atrio – ventricular post – reanimación. En conclusión, mientras que las investigaciones reflejan datos de eficacia clínica de varios protocolos de CPR humana, existen rechazos en la medicina veterinaria y la razón de ello es por lo siguiente:

- Las maniobras de reanimación no son un estándar, así que los protocolos para el desarrollo de CPR en pacientes veterinarios deben ser diferentes de los usados en medicina humana.
- No hay una perspectiva de estudios enfocados sobre reanimación en medicina veterinaria.
- Con la expansión de la emergencia veterinaria y el cuidado crítico, existe la posibilidad de que a largo plazo las maniobras de CPR sean mayormente difundidas y aplicadas específicamente en pacientes veterinarios.

En conclusión, en el siguiente esquema se muestra un resumen de las maniobras CPR en medicina veterinaria.

Figura 55. Diagrama de flujo de CPR en pacientes veterinarios.



7. RESULTADOS.

Se realizó un glosario de términos utilizados en anestesiología, así mismo también se actualizaron los cuadros de neurotransmisores que influyen en el SN; no obstante para favorecer el conocimiento también fue desarrollada una clasificación anatomofisiológica del SNC y SNP donde se destaca la sinapsis excitatoria e inhibitoria para la mejor comprensión de los mecanismos de acción o farmacodinamia de los medicamentos que actúan en este sistema.

Así mismo, se redactó de manera detalla la evaluación preanestésica y todos los componentes que en ella se contienen. Igualmente se detallaron las generalidades sobre la anestesia general con fármacos inyectables o fijos y con fármacos inhalados o volátiles.

Por otra parte, además se realizó el apartado sobre el expediente clínico orientado a problemas (ECOP) con lo que se dará mayor sustento al uso de los fármacos del SN en el ejercicio de la clínica veterinaria.

Por otro lado, también fueron actualizados los conceptos de fases y planos de la anestesia, lo mismo que los componentes fisiológicos de la misma, así como las teorías sobre la farmacodinamia de los agentes anestésicos generales y fijos.

De igual forma, se reestructuró y actualizaron los grupos de fármacos que a continuación se enlistan donde sistemáticamente se inicia con una introducción, su clasificación y se destaca a los fármacos más representativos con los once puntos que se le estudian a un producto farmacológico sin dejar de contemplar aquellos que por su uso limitado en la medicina veterinaria son poco aplicables. Los grupos de fármacos analizados son los siguientes:

- Anestesia local (Analgesia local)
- Anestésicos fijos
- Barbitúricos
- Anestésicos no barbitúricos
- Anestesia disociativa
- Anestésicos esteroidales

- Neuroleptoanalgesia
- Analgésicos narcóticos (opioides)
- Anestésicos inhalados
- Tranquilizantes
- Anticonvulsivos
- Relajantes musculares
- Analgésicos no narcóticos (AINES)
- Preanestésicos
- Estimulantes del sistema nervioso central

Finalmente se incluyeron los temas de reanimación cardiopulmonar y generalidades del sistema nervioso autónomo, los cuales serán importantes para quienes los consulten ya que con el uso de los fármacos depresores del SN llega a suceder una depresión que en algunas ocasiones (en su minoría) motivan a la reanimación cardiopulmonar o a usar anticolinérgicos, adrenérgicos y/o antiadrenérgicos, para salvar la vida del paciente.

8. DISCUSIÓN.

La mayoría de los autores consultados no contemplan en su totalidad a todos los fármacos que se incluyen en la presente revisión bibliográfica, por lo que en ésta se incluyen las descripciones farmacológicas de las sustancias de todos los autores consultados, destacándose en cada capítulo las más utilizadas en el área de la medicina veterinaria y a diferencia de la mayoría de ellos, se hizo tal descripción de manera ordenada y sistematizada.

9. CONCLUSIONES.

La farmacología veterinaria, farmacología clínica y terapéutica, son campos científicos que crecen velozmente y aunque existen textos que agotan tales temas, esta obra es un recurso valioso en el entrenamiento de profesionales y estudiantes. La información es valiosa sólo cuando se utiliza, de esta manera el como se maneja el conocimiento, es responsabilidad de estudiantes, profesores y profesionistas; es por ello que el conocimiento derivado del presente manual será una guía y no una voz absoluta.

Con la realización del presente texto se genera un material bibliográfico impreso, de apoyo para la actividad académica de la asignatura Farmacología, Toxicología y Terapéutica Médico Veterinaria, a fin de proporcionar a los alumnos una guía ordenada y actualizada sobre los diferentes fármacos que tienen una mayor utilización en el Sistema Nervioso, lo que permitirá que tanto el profesor, como el alumno, vayan relacionando y estructurando más el conocimiento que se imparte en la asignatura, sobretodo para plantear terapéuticas racionales, que se basen en el binomio de un diagnóstico preciso y la elección del tratamiento correcto.

Con ello, se pretende que este manual sea un soporte en la formación de un criterio para la resolución de casos clínicos, en los que el alumno y el profesional, participan activamente en el campo de trabajo de nuestra carrera. En el campo del proceso enseñanza – aprendizaje se logra proporcionar al estudiante de la asignatura y/o carrera, los elementos necesarios para poder prescribir los fármacos de uso frecuente en la prevención, mitigación y tratamiento de las enfermedades que afectan al Sistema Nervioso. También con la redacción de este texto se presenta un manual de apoyo al profesionista de Medicina Veterinaria durante el ejercicio de su práctica profesional, en el que encuentre una recopilación de los tópicos más importantes y actuales de la Farmacología Clínica del Sistema Nervioso.

Por lo escrito anteriormente se puede concluir que el presente manual cumple con el apoyo del proceso de enseñanza – aprendizaje de nuestra Facultad y de la Universidad.

10. LITERATURA CITADA.

1. Abboud TK, Lee K, Zhu J. Prophylactic oral naltexone with intratecal morphine for cesarean section: Effects on adverse reactions and analgesi. *Anesth Analg.* 71: 367. 1990.
2. Aguilar TJR. Fisiología del dolor. Memorias del 3er Curso-Taller de Anestesiología en medicina veterinaria; enero 27-28; Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
3. Ahumada F, Caballero E. SNP. Anestésicos locales. Técnicas de anestesia local. Capítulo 12. En: *Farmacología y Terapéutica veterinaria.* Mc Graw - Hill - Interamericana. Madrid. 2002.
4. Alavez GM. Manual de anamnesis y diagnóstico físico en el perro y gato doméstico. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2008.
5. Alcázar NA. El efecto de la naloxona sobre el diámetro testicular y la libido del conejo. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 1991.
6. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am.* 36:765-822. 1989.
7. Ausina A. Anestesia general. Capítulo 2. En: *Manual de Terapéutica Médica.* Masson. Barcelona, España. 2002.
8. Ávila TA. Uso del clorhidrato de naloxona como estimulante de la receptividad, fertilidad y prolificidad en conejas chinchilla. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
9. Bahena TR. Flores G. Arias MJA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Rev. Biomed* 11: 39-60. 2000.
10. Baldessarini RJ. Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos. Capítulo 18. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2003.
11. Bastida GT. Tratamiento del estado de shock con Naloxona. Tesis Especialidad en Anestesiología. Facultad de Medicina. UNAM. México. 1985.
12. Becker LD, Paulson BA, Miller RD. Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 44: 291-296. 1976.

13. Benitez JC, Sánchez MJ. Uso experimental del propanidido/ketamina para anestesia en gatos. Tesis licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2006.
14. Bicknell RJ. Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurons. *Journal Endocrinology*. Ltd Great Britain. 107. 437-446. 1985.
15. Bloom FE. Neurotransmisión y sistema nervioso central. Capítulo 12. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México, D.F. 2003.
16. Branson K, Marjorie EG. Agonistas y antagonistas opioides. Capítulo 13. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 2ª edic. Acribia. España. 2003.
17. Bovill JG, Sebel PS, Fiolet JWT. The influence of sufentanil on endocrine and responses to cardiac surgery. *Anesth Analg*. 62: 391. 1983.
18. Brooks AN, Lamming GE, Haynes NB. Endogenous opioid peptides and the control of gonadotropin secretion. *Research in Veterinary Science*, 41. 285-299. 1986.
19. Brown JH, Taylor P. Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos. Capítulo 7. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México, D.F. 2003.
20. Caballero E, Ahumada F. SNC Fármacos tranquilizantes. Capítulo 13. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
21. Caira M, Valentini L, Guaricci AC, Minoia R, Rizzo A, Sciorsci RL. Colica intestinale delle cavallo ruolo eziopatogenetico degli oppioidi endogeni. *Obvietivi e documenti veterinari*. 25 (7/8): 33 – 36. 2004.
22. Camiña GM. Fármacos que regulan el tono del músculo liso vascular. Capítulo 18. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
23. Cantalapiedra GA. Anestesia general inyectable e inhalatoria en animales de compañía. En: *Anestesia y analgesia en pequeños animales. Canis et Felis*. Madrid, España. 2008.
24. Catterall W, Mackie K. Anestésicos locales. Capítulo 15. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª edic. Mc Graw – Hill. Interamericana. México. 2003.
25. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y Sedantes. Capítulo 16 En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª edic. Mc Graw – Hill. Interamericana. México. 2006.

26. Chávez CA. Guía de productos farmacéuticos comúnmente utilizados en la clínica de pequeñas especies (caninos y felinos). Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2003.
27. Cicero TJ, Wilcox CE, Bell RD, Meyer ER. Morphine decreases luteinizing hormone by an action on the hypothalamic – pituitary axis. *Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* 203. 548-555. 1977.
28. Colasanti B. Narcotic analgesics. In Craig C, Stitzel R. *Modern Pharmacology*, 3 edit. Boston: Little, Brown. 1990.
29. Cole SG, Otto CM, Hughes D. Cardiopulmonary cerebral resuscitation in small animals- a clinical practice review (part 1). *Journal of Veterinary emergency and critical care*. 12(4):261-267. 2002.
30. Cole SG, Otto CM, Hughes D. Cardiopulmonary cerebral resuscitation in small animals- a clinical practice review (part 2). *Journal of Veterinary emergency and critical care*. 13(1):13-23. 2003.
31. Cunningham JG. *Fisiología Veterinaria*. 3ª edic. Elsevier. España. 2003.
32. De Castro J. Analgesic anesthesia based on the use of fentanyl in high doses. *Anesth Vigil Subvigile*. 1(87): 250. 1970.
33. De Lange S, Stanley TH, Boscoe JM. Catecholamine and cortisol responses to sufentanil-O₂ anaesthesia during coronary artery surgery. *Can Anaesth Soc J*. 30: 248. 1983.
34. De León TM, García CJ, Padilla R. Efecto de la naloxona como uniformador de cuerpos lúteos para transferencia de embriones. En: *Memorias del IX congreso Nacional Caprino*. Nuevo León. México. 1992.
35. Donnerer J, Cardinale G, Coffey J, Lisek CA, Jardine I, Spector S. Chemical characterization and regulation of endogenous morphine and codeine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 242: 583-587. 1987.
36. Drucker RC. *Fisiología médica. Manual Moderno*. México, D.F. 2005.
37. Duarte M. Fisiología y fisiopatología del control nervioso de la presión arterial: el Barorreflejo. *Boletín del Consejo Argentino de H.T.A*. 5: 5-7. 2004.
38. Dyke TM, Maddison JE, Page SW. Farmacocinética clínica. Capítulo 2. En: *Farmacología Clínica en pequeños animales*. Intermédica. Argentina. 2004.

39. Edwards DJ, Svenson CK, Visco JP, Lalka D. Clinical pharmacokinetics of pethidine. *Clin Pharmacokinet.* 7: 421-433. 1982.
40. Enríquez, G.A. El control opioide del clorhidrato de naloxona sobre los mecanismos reproductivos en los animales. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2003.
41. Evers AS, Crowder CM. Anestésicos generales. Capítulo 14. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2003.
42. Ettinger JS, Feldman EC. *Tratado de Medicina Veterinaria*. 6ª edic. Elsevier. España. 2007.
43. Fajardo RMA. Sinapsis Excitatoria e Inhibitoria. Memorias del 2º Curso-Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria; Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. México. 2004.
44. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC. Histamine release by four narcotic: A double-blind study in humans. *Anaesth Soc.* 66: 723. 1987.
45. Fuentes HVO. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 2ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 1992.
46. Fuentes HVO. Infertilidad en el perro. El uso de la naloxona en un caso clínico de infertilidad en un French Poodle Toy macho. *Vet Mex.* 22 (2): 191-192. 1991.
47. Fuentes HVO. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 3ª edic. Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara. México. 2002.
48. Fuentes HVO, Peraza C. El uso de la naloxona y la progesterona para adelantar la época de empadre en la cabra alpina. Memorias del IV congreso de Caprinocultura. 24-27. México. 1988.
49. Fuentes HV, Ruiz SH. El efecto de la naloxona sobre la capacidad ovulatoria de la cabra alpina. Memorias del VI Congreso Nacional Azteca. Guadalajara. México. 1989.
50. Fuentes HVO, Sánchez PV. Los opioides endógenos, la producción lechera, el estrés y la fertilidad. En: Memorias del 1er. Foro de Egresados Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). México: Universidad de Colima. 2004.
51. Fuentes HVO, Cortés LA, Sánchez PV. Efecto de la naloxona en la duración y presentación del primer estro después del destete en la marrana. En: Memorias del 1er. Foro de Egresados Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). México: Universidad de Colima. 2004a.

52. Fuentes VO, Fuentes P, García A. The effect of naloxone on plasma concentrations of testosterone in male goats. *Small Ruminant Res.* 27(2): 173-176. 1998.
53. Fuentes VO, Álvarez JJ, Hernández A, Fuentes PI., Sánchez GR. The effect of small doses of naloxone on the initiation and duration of the first oestrus after weaning in sows. *Anim. Reprod. Sci.* 79 (1-2), 121 – 125. 2003a.
54. Fuentes V, Lorenzana L, Navarro J, Fuentes P, Sánchez R. Los niveles plasmáticos de la hormona luteinizante en la cabra doméstica durante la pubertad y su control opioide endógeno. XXV Congreso Nacional de Buiatría. Tabasco, México. 2003b.
55. Fuentes VO, Ruiz CJG, Fuentes PI, Sánchez GR. The pharmacological effect of implanted and injected naloxona on plasma testosterone levels in bucks during breeding and non breeding seasons. En *Memorias del American Dairy Science Association, American Society in Animal Science and Animal Science Mexican Association of Animal Production.* Phoenix, Arizona. USA. 2003c.
56. Fuentes V, Sánchez V, González H, Fuentes P, García A, Rosiles R. La función endócrina del testículo en el carnero criollo mexicano durante las diferentes épocas del año y control opioidérgico durante el anestro. *J. Vet. Med.* 44: 259-263. 1997a.
57. Fuentes VO, Sánchez V, González H, Fuentes P, García A, Rosiles R. Endocrine function of the testicle in the mexican crossbred ram at different times of the year and its opioidergic control during anoestrus. *Zentralbl Veterinarmed A.* 44 (5), 259 – 263. 1997b.
58. Fuentes VO, Villagrán C, Orozco R, Álvarez .J. The pharmacological effect of small doses of naloxone on sexual exhaustion in White New Zealand male rabbits. En *Memorias del American Dairy Science Association, American Society in Animal Science and Animal Science Mexican Association of Animal Production.* Phoenix, Arizona. USA. 2003d
59. Fuentes VO, Sánchez V, Rosiles R, Fuentes PI. The effect of low doses of naloxone on the preovulatory surge of LH and on the onset and duration of oestrus in the ewe with induced oestrus during the non breeding season. *Anim. Reprod. Sci.* 65 (3 – 4): 225 – 230. 2001.
60. Fuentes HVO, Fuentes PI. New approach to the therapeutic treatment of infertility in the male dog. *Vet Rec.* 143:507-508. 1998
61. Fuentes VO, Villagrán C, Navarro J, Fuentes .I. Effect of small doses of naloxone on sexual exhaustion in White New Zealand male rabbits. *Anim. Reprod. Sci.* 90 (3-4): 341 – 346. 2005.

62. Fuentes HVO, Orozco R, Álvarez J. El efecto de dosis bajas y elevadas de naloxona sobre la tasa ovulatoria de la borrega suffolk durante la época de empadre. En Memorias del XXVI Congreso Nacional de Buiatría. AMMVEB. Acapulco, Guerrero. México. 2002.
63. Galina HM, Fuentes VO, Silva PE. Efecto de dos tratamientos; naloxona y esponjas con progestágenos (MGA) en la fertilidad de cabras en época de aparente anestro. En Memorias del VIII Congreso Nacional de Caprinocultura AZTECA. México. 1991.
64. Garcia C, Aladín S, Crespo R. Efecto de la naloxona en la tasa de concepción de cabras sincronizadas con PgF2 α e inseminación artificial con semen fresco diluido en leche de bovino. Memorias del VII Congreso Nacional Caprino. México: Universidad Autónoma Metropolitana. 1991.
65. Gafield JM, Garfield FB, Philip BK. Comparison of clinical and psychologic effects of fentanyl and nalbuphine in ambulatory gynecological patients. *Anesth Analg.* 66: 1303-1307. 1987.
66. Ganong F. Fisiología Médica. 20^a edic. Manual Moderno. México. 2006.
67. Garcés AM, Tovar BC. Efectos del propanidido en gatos. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2006.
68. Gardy JB. Utilization de la naloxone pour la Matrice de Reproduction chez la chevre. Diplôme d etudes Superieures specializes productions animals en regions Chaudes. Ecole Nationale Vétérinaire d' Alfort. París, Francia. 1991
69. Gaztañaga R, Castro SP. Fluidoterapia, electrolitos y alteraciones ácido-base en anestesia. En: Anestesia y analgesia en pequeños animales. Canis et Felis. Madrid, España. 2008.
70. Gómez VRJ, Redondo JI, Santisteban JM. Anestesia veterinaria y experimental. Capítulo 92. En: Tratado de Anestesia y reanimación. Aran. Madrid, España. 2001.
71. González AA. Reversión de ketamina por naloxona. Tesis de Posgrado. Especialización en Anestesiología. Facultad de Medicina. UNAM. México. 1985.
72. González CI. Guía de farmacología clínica para perros y gatos. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2008
73. González CA, Pereira E JL. SNC Anestésicos generales inhalados Capítulo 15 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002a.
74. González CA, Pereira E JL. SNC. Anestésicos generales inyectables. Capítulo 16 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.

75. González TLE. Acción antagónica de la Naloxona sobre los efectos anestésicos de la ketamina en perros. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
76. Granados M del M, Domínguez JM, Morgaz J, Navarrete R, Fernández A, Gómez-Villalobos RJ. Analgesia sistémica. En: Anestesia y analgesia en pequeños animales. Canis et Felis. Madrid, España. 2008.
77. Grossman A. Opioids and stress in man. *J Endocrinol.* 119: 377-381. 1988.
78. Guajardo H, García CJ, Gómez RN, Huerta CJ, Olivares SE, Perrera G, Salas VA. Effect of GnRH and naloxone on LH release. In: Moreno-Reséndez A. Seasonal anoestrus goats. XII Reunión Nacional sobre Caprinocultura. 1997.
79. Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opioides. Capítulo 23. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edic. Mc Graw – Hill. Interamericana. México. 2003.
80. Grimm KA. SNA. Agonistas y antagonistas adrenérgicos. Capítulo 9. En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
81. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 11ª edic. Elsevier. Madrid, España. 2006.
82. Guzmán PNG. Efecto de la naloxona sobre los niveles séricos de testosterona en conejos machos de raza California. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2008.
83. Hanson PD, Madisson JE. Nosteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. Capítulo 13 En: Clinical pharmacology. 2nd edit. Saunders. Elsevier. 2004.
84. Hanson PD, Madisson JE. Nosteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. Capítulo 13 En: Clinical pharmacology. 2nd edit. Saunders. Elsevier. 2008.
85. Hardman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, de Goodman & Gilman. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. D.F, México. 2003.
86. Heel RC, Brogden RN, Speight TM. Butorphanol improves CO₂ response and ventilation after fentanyl. *Anesth Analg.* 63: 814. 1984.
87. Hellebrekers LJ. Tratamiento analgésico práctico en los pacientes caninos. Capítulo 7 En: Manejo del dolor en Medicina Veterinaria. Intermédica. Argentina. 2002.
88. Hernández AI. Manual de Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2002.

89. Hernández AI, Ruiz CJG. Efecto de un opioide sobre los efectos anestésicos de la ketamina. En Memoria del 4^o Curso – Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2006.
90. Hernández AI, Ruiz CJG, Márquez MS, Ruiz GAG. Evaluación sobre la receta médica en el ámbito de la medicina veterinaria. Rev. AMMVEPE. 17 (2): 29 – 33. 2006a.
91. Hernández AI, Ruiz CJG, Miranda CAE, Pérez SAP. Examen clínico orientado a problemas (ECOP). Trabajo presentado en el 1^{er} Foro Audiovisual de material didáctico. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
92. Hernández AI, Ruiz CJG, Ruiz RMA, Ruiz CJJ, Miranda CAE. Péptidos Opioides Endógenos (POE): su control sobre la reproducción. Rev. AMMVEPE. 17 (6): 255 – 263. 2006b.
93. Hernández LF. Manual gráfico en pequeñas especies caninos y felinos domésticos. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 1989.
94. Hernández MM. Efecto de la naloxona sobre el tiempo de reacción a la monta y su correlación con los niveles séricos de testosterona en conejos machos adultos de la raza californiana. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2008.
95. Hernández AI, Ruiz CJG, Velazco MMJ, Hernández AAS, Gomez ED. Tratamiento de quistes foliculares con un opioide: Reporte de un caso clínico. Rev. AMMVEPE. Impres. 2009
96. Hetta J. Effects of morphine and naltrexone on sexual behavior on the male rat. Acta Pharmacol Toxicol. 41: 53-59. 1977.
97. Heyman JS, Vaught JL, Raffa RB, Porreca F. Can supraspinal delta-opioid receptors mediate antinociception. Trends Pharmacol Sci. 9: 134-138. 1988.
98. Hobbs W, Rall W, Verdoorn TA. Etanol. Capítulo 22. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^a edición. Mc Graw - Hill -Interamericana. México. 2006.
99. Hoffman BB, Taylor P. Sistemas nerviosos autónomo y motor somático. Capítulo 6. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10^a edic. Mc Graw - Hill - Interamericana. México. 2003.
100. Hoffman BB. Activadores de los receptores adrenérgicos y otros simpaticomiméticos. Capítulo 9. En: Farmacología Básica y Clínica. 9^a edic. El Manual Moderno. México. 2005.
101. Hoffman BB. Antagonistas de los receptores adrenérgicos. Capítulo 10 En: Farmacología Básica y Clínica. 9^a edic. El Manual Moderno. México. 2005.

102. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecolaminas. Fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. Capítulo 10. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2003.
103. Hondeghem M, Roden DM. Antirritmicos. Capitulo 14 En: Farmacología Básica y Clínica. 9ª edic. El Manual Moderno. México. 2005.
104. Horton RJE, Francis H, Clarke IJ. Seasonal and steroid – dependent effects on the modulation of LH secretion in the Ewe by intracerebroventricularly administered β endorphin or naloxone. J.of Endocrinology. 122, 509-517. 1989.
105. Hrapkiewicz K, Medina L, Holmes DD. Clinical Laboratory Animal Medicine an Introduction. 2nd. Edition. Iowa State University Press. USA. 1998.
106. Ibancovich CJA. Principios de cirugía y anestesia, curso de actualización, módulo propedéutico IV, CONEVET- WSAVA. México. 2005.
107. Ibancovich CJA, García HRA. Anestesia. Capitulo 3. En: Módulo 3 fundamentos de cirugía. Diplomado a distancia en medicina, cirugía y zootecnia en perros y gatos. Universidad Nacional Autónoma de México. 2006.
108. Ibancovich CJA. Anestesia equilibrada en el perro y el gato. En Memoria del Curso Manejo Anestésico y del Dolor en peros y gatos. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 2007.
109. Ibancovich CJA, Marín CG, Barbosa MMA. Anestesia y analgesia en cirugía torácica. Vanguardia Veterinaria. 21: 4 – 16. 2007.
110. Insel PA. Analgésicos – Antipiréticos y Antiinflamatorios, y fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota. Capítulo 26. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2006.
111. Jones D. Historia clínica y examen físico. Atención al paciente. Mc Graw - Hill. Interamericana. México, D.F. 1996.
112. Junien J, Wettstein J. Role of opioides in peripheral analgesia. Life Sci. 51: 2009-2018. 1992.
113. Kalra SP. Neuronal loci involed in naloxone-induced luteinizing hormone release: Effect of a norepinephrine synthesis inhibitor. Endocrinology. 109: 1805-1810. 1981.
114. Kalra SP, Kalra PS. Opioid – adrenergic – steroid conection in regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. Neuroendocrinology. 38. 418-426. 1984.

115. Kania BF, Domanski E. Central adrenergic pathway participation in the inhibitory effects of endorphin on forestomach motility in the sheep. *Small Ruminant Research*. 19: 3. 247-254. 1996.
116. Karasik MD. El uso de la meperidina y la naloxona como coadyuvantes en la anestesia con pentobarbital en el perro. Tesis Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 1991.
117. Kass KH, Haskins SC. Survival following cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. *Journal of Veterinary emergency and critical care*. 2(2):57-65. 1992.
118. Katzung BG. *Farmacología Básica y Clínica*. 10ª edic. Manual Moderno. México, D.F. 2007.
119. Katzung B, Furst DE. Antiinflamatorios no esteroides; antirreumáticos modificadores de enfermedad; analgésicos no opioides; antiurémicos. Capítulo 36 En: *Farmacología Básica y Clínica*. 10ª edic. El Manual Moderno. México. 2007.
120. Kittleson MD. Fármacos utilizados en el manejo de la insuficiencia y la arritmias cardiacas. Capítulo 16 En: *Farmacología Clínica en pequeños animales*. Intermedica. Argentina. 2004.
121. Kordon C, Drouva S, Martínez de la Escalera G, Weiner RI. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin. Chapter 27 in: *The Physiology of Reproduction*. 2nd edit. Edited by E.Knobel and J.D.Neill. Raven press. Ltd. New York. 1994.
122. Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol Rev*. 40: 121-162. 1988.
123. Kosnett MJ, Becker CE. Quelantes e intoxicación por metales pesados. Capítulo 58 En: *Farmacología Básica y Clínica*. 10ª edic. El Manual Moderno. México. 2007.
124. Kumru S, Simsek B, Yilmaz B, Sapmaz E, Kutlu S, Sandal S, Canpolat S. Differential regulation of preovulatory luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by opioids in the proestrous rat. *Physiol Res*. 50: 397-403. 2001.
125. Landoni MF. Fármacos que actúan en la sangre. Capítulo 21. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
126. Landoni MF, Verde C. SNC. Fármacos estimulantes centrales y antiepilépticos. Capítulo 17. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.

- 127.Lara, DS. Trastornos convulsivos. Capítulo 2. En: Modulo 5. Oftalmología y Neurología. Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 2006.
- 128.Laredo F, Cantalapiedra AC. Técnicas de Anestesia General Inyectable TIVA. Capítulo II Consulta de difusión Veterinaria (77): 51-61, 2001.
- 129.León HY. Efecto de la premedicación con naloxona sobre la acción analgésica y anestésica de la ketamina en ratas adultas. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2008.
- 130.Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Fisiología. 4ª edic. Elsevier. Madrid, España. 2006.
- 131.Leppänen MK, McKusick BC, Granholm MM, Westerholm FC, Tulamo R, Short CE. (2006): Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. J Small Anim Pract. Nov; 47 (11):663-9. 2006.
- 132.Lewis J, Mansour A, Khachaturian H, Watson SJ, Akil H. Opioids an pain regulation. In pain and headache, Vol. 9. Neurotransmitters and pain control (Akil, H., and Lewis, J.W. Edit.). 129-159. 1987.
- 133.Litter M. Farmacología Clínica y Experimental. 7ª edic. El Ateneo. Argentina.1992.
- 134.López RE. Principios generales de la anestesia (Históricos y Fisiológicos). Memorias del 3er curso-taller de anestesiología en Medicina Veterinaria; 2005 enero 27-28; Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 1-4. 2005.
- 135.López RE. Posología de anestésicos inhalados. En: Memorias del 6º Curso-Taller de Posología y Conceptos de Formulación Farmacéutica en MVZ. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2007
- 136.Lorenzana CLC. Control opioide del comportamiento reproductivo de la cabra. El uso de implantes para la administración crónica de naloxona. 1er. Seminario de Avances en Investigación, Maestría en Ciencias Pecuarias. PICP. Universidad de Colima. México. 1998.
- 137.Lowestein E, Hallowell P, Levin FH. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in ma. N Engl J Med. 281: 1389. 1969.
- 138.Lumb WV. Anestesia Veterinaria. Continental. España.1979.
- 139.Maddison JE, Jonhston KA. Fármacos Antiinflamatorios no esteroides y agentes condroprotectores. Capítulo 12 En: Farmacología Clínica en pequeños animales. Intermédica. Argentina. 2004.

140. Mariño MH. Farmacia en medicina veterinaria de pequeñas especies. Waltham. México. 1997.
141. Martín JT. Farmacocinética I: absorción y distribución. Capítulo 3 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. Madrid. 2002.
142. Martín JT, Papich MG. Prostaglandinas y antiinflamatorios no esteroidales. Capítulo 28 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
143. Martínez AC. Manual de fármacos de uso veterinario del Sistema Nervioso Central (repasso y autoevaluación). Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2003.
144. Marshall BE, Longnecker DE. Anestésicos generales Capítulo 13 En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2006.
145. Mato A, Pérez J, Otero LM, Torres. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 49: 407-420. 2002.
146. McNamara JO. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. Capítulo 21 En: las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2003.
147. Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. Farmacología Clínica. 5ª edic. Manual Moderno. México, D.F. 1982.
148. Miranda CAE. Efecto del clorhidrato de naloxona sobre el Electrocardiograma de pacientes sedados con xilacina y buprenorfina. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. México. 2007.
149. Miranda CAE, Hernández AI. Efecto de un opioide sobre el Electrocardiograma de pacientes sedados con xilacina y buprenorfina. En Memorias del 5º Curso – Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. FESC. UNAM. México. 2007.
150. Miranda CAE, Hernández AI, Ruiz CJG. Evaluación del efecto de la naloxona sobre los trazos electrocardiográficos de perros adultos sedados con una mezcla ataralgésica (resultados preliminares). Archivo electrónico En: Memorias del XII Congreso Veterinario de León. Guanajuato, México. 2007a.
151. Miranda CAE, Hernández AI, López RE, Ruiz CJG. Efecto de la naloxona sobre el electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca y tiempo de recuperación anestésica de perros

- adultos sedados con una mezcla neuroleptoanalégsica. Rev. AMMVEPE. 18 (6): 155 - 160. 2007b.
152. Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson CD. Nalbuphine antagonism of ventilator depression following highdose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 62: 647. 1985.
153. Monteagudo JEE. SNA. Agonistas y antagonistas muscarínicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa. Capítulo 8 En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw -Hill. Interamericana. España. 2002.
154. Mota LMA. *Farmacología Veterinaria. Textos universitarios*. Universidad Veracruzana. México. 2000.
155. Muñoz MJ. Sinapsis Excitatoria e Inhibitoria. Memorias del 3er Curso-Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria; 2005 enero 27-28; Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. México. 5-8. 2005.
156. Nicoll RA. Introducción a la farmacología de los medicamentos que actúan en sistema nervioso central. Capítulo 21. En: *Farmacología Básica y Clínica*. 10ª edic. Manual Moderno. México, D.F. 2007.
157. Nicholson A, Christie M. Analgésicos opioides. Capítulo 13 En: *Farmacología Clínica en pequeños animales*. Intermédica. Argentina. 2004.
158. Nolan A. SNC. Opioides. Cap. 14 En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw - Hill - Interamericana. España. 2002.
159. Ocampo CL, Sumano LH, Cárdenas GP. *Manual de Farmacología Clínica para pequeñas especies*. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 2004.
160. Ojeda SC. Efectos de la Naloxona sobre el sistema cardiovascular. Tesis Especialidad. Facultad de Medicina. UNAM. México. 2002.
161. Orsini AJ, Divers JT. *Manual de urgencias en la clínica equina: Tratamientos y técnicas*. Elsevier. España. 2000.
162. Pacheco CJ, Gonzalez PR. *Propedéutica Clínica Veterinaria*. Continental. México. 1991.
163. Pallas GGE. El uso de la Naloxona en la terapia de los quistes foliculares de la vaca lechera. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 1993.
164. Pallas G, Fuentes VO, Sánchez E, Hidalgo A, González H. el efecto de la naloxona sobre la enfermedad de los quistes foliculares diagnosticados clínicamente en vacas lecheras. En: *Memorias del Congreso nacional de Buiatría*. México. 1993.

165. Pawson P, Forsyth S. Agentes anestésicos. Capítulo 5 En: Farmacología Clínica en pequeños animales. Intermédica. Argentina. 2004.
166. Pawson P, Forsyth S. Anesthetic agents. Capítulo 5 En: Clinical pharmacology. 2nd edit. Saunders. Elsevier. 2008.
167. Pedrón N, Pedroza D, Calzada E, Salazar L, Fuentes V. Effect of naloxone on serum testosterone in adult male rabbits. Archives of Andrology. 37: 15-18. 1996.
168. Pereira E JL, González CA. Principios generales de la anestesia. Capítulo 11 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
169. Pérez ZG. Manual de Farmacología Veterinaria. Instituto Superior de Ciencias Agropecuarias de la Habana. Facultad de Medicina Veterinaria. La Habana. 1995.
170. Pérez RA, Parra MJG, Merino DJC. Analgesia y anestesia en el perro. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 1999.
171. Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM. Psychotomimesis mediated by k opiate receptors. Science. 233: 774-776. 1986.
172. Picco RAV. Acción del clorhidrato de naloxona sobre los efectos de un cóctel anestésico en perros adultos. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2007.
173. Pick CG, Paul D, Pasternak GW. Nalbuphine, a mixed kappa 1 and kappa 3 analgesic in mice. J Pharmacol Exp Ther. 262: 1044-1050. 1992.
174. Pilcher WH, Joseph SA, McDonald JV. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia. J. Neurosurg. 68: 621-629. 1988.
175. Pineda RF, Ramírez MLG. Efecto de la naloxona en conejos machos prepúberes de la raza nueva zelandia. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2008.
176. PLM. Edición 53. México. Thompson. 2007
177. Plumb DC. Manual de Farmacología Veterinaria. 5^a edic. Intermédica. Argentina. 2006.
178. Porter RJ, Meldrum BS. Anticonvulsivos. Capítulo 24 En: Farmacología Básica y Clínica. 9^a edic. El Manual Moderno. México. 2005.
179. Pulido, GE, Sumano LH, Ocampo CL. Manual de Farmacología Clínica para Pequeñas Especies. México. AMMVEPE. 1996.

180. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. Neurociencia. 3ª edic. Panamericana. Madrid, España 2007.
181. Radnay PA, Brodman E, Mankinar D. The effect of equinalgesic doses of fentanyl, morphine, meperidine and pentazocine on common bile duct pressure. *Anaesthetist*. 29: 26. 1980.
182. Ramírez RJ. Cirugía general y anestesiología. Anestesia. Capítulo 3 En: Fundamentos de cirugía. Modulo 3. Diplomado a distancia en Medicina Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 2002.
183. Rebollar PG, Alvariño JMR, Illera JC, Silvan G. Effect of gonadorelin and naloxone on induction of ovulation and plasma LH in Rabbit. *J Physiol Biochem. Revista española de Fisiología*; 53 (2): 205-210. 1997
184. Reisine T, Pasternak G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. Capítulo 23. En: las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2003.
185. Restrepo SJG, Ruiz BJD. Gases terapéuticos y fármacos estimulantes respiratorios. Capítulo 22 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
186. Reyes DF. Diagnóstico clínico orientado a problemas (ECOP). Módulo 1. En Memorias del Curso de Actualización: Expediente clínico orientado a problemas. DAMNIT y SOIP. Procedimientos para obtención de muestras. Bases de radiología. AMMVEPE. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 2003.
187. Reyes DF. Examen físico. Módulo 1. En Memorias del Curso de Actualización: Expediente clínico orientado a problemas. DAMNIT y SOIP. Procedimientos para obtención de muestras. Bases de radiología. AMMVEPE. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 2003a.
188. Rodríguez RHA. El uso del morfinoide nalbufina y del antagonista opioide naloxona para disminuir la dosis anestésica del pentobarbital sódico y aumentar su margen terapéutico en el perro. Tesis Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 1988.
189. Rosano LMA. El efecto de la Naloxona sobre la receptividad sexual de la coneja Nueva Zelanda. Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnista. UNAM. México. 1991.
190. Rosow CE, Moss L, Philbin DM, Savarese LL. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 56: 93-96. 1990.

191. Rossi G, Pasternak GW, Bodnar RJ. Synergistic brainstem interactions for morphine analgesia. *Brain Res.* 624: 171-180. 1993.
192. Ruiz CJG. Apuntes de la Propedéutica de la Medicina Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 1987.
193. Ruiz CG. Evaluación de tres tratamientos sobre la fertilidad y prolificidad aplicados en cabras en dos épocas del año. Tesis de Maestría, Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). Universidad de Colima. México. 1996.
194. Ruiz CJG. Bases de la Farmacología Veterinaria. 2ª parte. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2002.
195. Ruiz, CJG. Efecto de la aplicación del Clorhidrato de Naloxona sobre la función testicular del macho cabrío. Tesis Doctoral. Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias PICP. Universidad de Colima. México. 2004.
196. Ruiz CJG. Comunicación personal. Laboratorio de Farmacología Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2006.
197. Ruiz CJG, Hernández AI. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2003.
198. Ruiz CJG, Hernández AI. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
199. Ruiz CJG, Hernández AI, Ruiz RMA. Antagonismo de la naloxona sobre la ketamina en caninos y su repercusión sobre las constantes fisiológicas. *Rev. AMMVEPE.* 18 (3): 62 – 67. 2007.
200. Ruiz CJG, Fuentes HVO, Carmona MMA, Galina HMA, Ruiz M, Morales R. The effect of a naloxone implant on testicle size, libido and seminal characteristics of male bucks. *Adv Agricult Res.* 7(3): 37-40. 1998a.
201. Ruiz CJG, Ruiz RMA, Carmona MMA, Valencia MJ, Ruiz RMA. El efecto de la naloxona por dos vías de administración sobre las características testiculares, libido y calidad seminal en machos cabríos. En: *Memorias de la XI Reunión de Avances en Investigación Agropecuaria y del mar. Tropic98.* Guadalajara, México. 1998b.
202. Ruiz G, López B, Esperón E, Fuentes V, Galina M. Sincronización e inseminación de cabras en época de aparente anestro con cuatro tratamientos con FGA y dosis varias de naloxona. Resultados preliminares. *Tropico 94.* Colima. México. 1994.

203. Ruiz CJG, Serna HO, Villegas CHL, Méndez CD, Ríos RL, Hernández AI, Vázquez HLR. Manual de Practicas para el laboratorio de Farmacología Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2002.
204. Ruiz CJG, Hernández AI, López RE. Anestésicos generales inhalados. Trabajo presentado en el 1er. Foro Audiovisual de material didáctico en Medicina Veterinaria. 3 de Noviembre. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
205. Ruiz CJG, Hernández AI, Miranda CAE, Pérez SAP. Evaluación preanestésica 4° Curso-Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. 26-27 de Enero. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2006.
206. Ruiz CG, Hernández AI, Serna HO. Naloxona. Notifarma Órgano informativo de Farmacología Veterinaria Campo 4. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. (7) 1-2. 2004.
207. Ruiz CJG, García VS, Hernández AI, Ramírez OF. Compendio antibacterianos em Medicina Veterinaria y Zootecnia. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. 2009.
208. Russell JA, Brown CH, Carón RW. Endogenous opioids. In: Volume 2. Encyclopedia of reproduction. Academic Press. USA. 1999.
209. Sanchez PMV, Fuentes HVO, Gonzalez RH, Perera MG. El efecto de la naloxona en la priemra y segunda dosis sobre la secreción pulsátil de la LH en la borrega criolla durante su anestro. XIX Congreso Nacional de Buiatría. México. 1995.
210. Serafín WE. Fármacos utilizados para el tratamiento del asma. Capítulo 28. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México. 2003.
211. Serna HO. Farmacología, Toxicología Y Terapéutica Médico Veterinaria. Apuntes de clase. Documento no publicado. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2000.
212. Serrano CJM, Ponferrara ACJ, Cárceles RCM, Escudero PE. Fármacos antitusígenos y broncodilatadores. Capítulo 23 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. España. 2002.
213. Shearn MA. Analgésicos antipiréticos antiinflamatorios. Capítulo 27 En: Farmacología Clínica. El Manual Moderno. México 1982.
214. Singh B, Dixit VD, Singh P, Georgie GC, Dixit VP. Effect of naloxone on the plasma levels of LH, FSH, prolactine and testosterone in beetal bucks. Small Rum Res. 37: 51-55. 2000.

215. Soberanes FF. Evaluación y Medicación Preanestésica 3^{er} Curso-Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. 27-28 de Enero. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 2005.
216. Stein C. Peripheral mechanisms for opioid analgesia. *Anesth Analg*. 76: 182-191. 1993.
217. Suárez SFJ. Antagonismo de los efectos disociativos de la Ketamina con Naloxona. Tesis Especialidad en Anestesiología. Facultad de Medicina. UNAM. México. 2001.
218. Sumano H, Ocampo L. Farmacología Veterinaria. 3^a edic. Mc Graw - Hill. Interamericana. México, D.F. 2006.
219. Sumano LH, Ocampo CL, Pulido GE. Manual de Farmacología Clínica para Pequeñas Especies. Virbac. Ediciones Cuellar. México. 2000.
220. Swenson MJ, Reece WO. Fisiología de los Animales Domésticos de Dukes. 5^a edic. Noriega Editores. México, D.F. 2000.
221. Swindle MM, Vogler GA, Fulton LK, Marini RP, Popilskis S. Preanesthesia, Anesthesia, Analgesia and Euthanasia. Cap. 22 En: *Laboratory Animal Medicine*. 2nd. Edition. American College of Laboratory Medicine. Academic Press. England. 2002.
222. Tachika OVY. El expediente clínico orientado hacia problemas (ECOP). Capítulo 3 En: Módulo 1. Métodos y Técnicas de diagnóstico. Diplomado a distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en perros y gatos. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México. UNAM. México. 2006.
223. Tachika OVY. Principios de Farmacología Cardiovascular. Capítulo 7 En: Módulo 8. Cardiología y Neumología. Diplomado a distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en perros y gatos. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México. UNAM. México. 2006a.
224. Tennant B. Manual de Formulación en pequeños animales. Ediciones S. España. 2001.
225. Tendillo CFJ, Santos GM. Manual práctico de anestesia. Boehringer Ingelheim España. 2006.
226. Tendillo CFJ. Anestesia equilibrada. Memorias de Caningen. Marzo 2008. México, D.F. 2008.
227. Thurmon JC, Staff VV, Benson GJ, Tranquilli WJ. Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales. Elsevier. España. 2003.
228. Trevor AJ, Miller RD. Anestésicos generales Capítulo 25 En: Farmacología Básica y Clínica. 9^a edic. Manual Moderno. México. 2005.
229. Trevor JA, Way WL. Sedantes hipnóticos Capítulo 22 En: Farmacología Básica y Clínica. Manual Moderno. México. 2005.

230. Vernau KM, LeCouteur RA, Madisson JE. Fármacos anticonvulsivantes Capítulo 15 En: Farmacología Clínica en pequeños animales. Intermédica. Argentina. 2004.
231. Villagrán VC. Efecto de los antagonistas opiáceos (Naloxona) sobre el comportamiento sexual del conejo macho Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*). Seminarios 98-1. Cinecias Pecuarias. Avances de Investigación (PICP). México: Universidad de Colima. 1998.
232. Villarejo DM. Farmacología de los analgésicos opioides sus antagonistas. En: Villarejo DM. Farmacología aplicada a la anestesia. PAC anestesia 1. A-3: 5-18. 1998.
233. Villarejo DM, Murillo Z.J, Alvarado HH. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Rev. Educ. e Invest. Clínica, 1 (2). Mayo-Agosto. 106 - 137. 2001.
234. Virbac (Laboratorio) Protocolos anestésicos sugeridos para el uso de romifidina en perros. 2009
235. Way WL, Fields HL, Way EL. Analgésicos opioides y antagonistas. Capítulo 31 En: Farmacología Básica y Clínica. 9ª edic. Manual Moderno. México. 2005.
236. Weihe E, Millan, MJ, Leibod A, Nohr D, Herz A. Co-localization of proenkephalin - and prodinorphan - derived opioid peptides in laminae IV / V spinal neurons in arthritic rats. Neurosci. Lett. 29: 187 - 192. 1988.
237. Wagner W, Khanna P, Furst DE. Antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y medicamentos usados para el tratamiento de la gota. Capítulo 36 En: Farmacología Básica y Clínica. 9ª edic. Manual Moderno. México. 2005.
238. Wingfield WE, Van Pelt DR. Respiratory and cardiopulmonary arrest in dogs and cats: 265 cases (1986 - 91). Journal Am Vet Med Assoc). 200(12):1993-1996.1992.
239. Yaksh TL. CNS mechanisms of pain and analgesia. Cancer Surv. 7: 55 - 67. 1988.
240. Zarruk GJ, Silva YS, García GR, Morillo AC, Silva AF. Papel del Sistema Autónomo en la Fisiopatología de la migraña. Acta Neurol Colomb. 21: 202 - 208. 2005.
241. Zuccoolilli G. Bases fisiológicas de la neurotransmisión. Capítulo 7 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw - Hill. Interamericana. Madrid, España. 2002