

Tranquilizantes, Ataráticos, Neurolépticos, y Sedativos

Victor Mauricio León Serpa, MVZ. Esp, Sanidad Animal

Profesor de Farmacología y Toxicología Veterinaria

victordvm@hotmail.com

Estos términos se usan indistintamente en medicina veterinaria para referir los fármacos que tranquilizan al animal y promueven el sueño, pero no necesariamente inducen el sueño, incluso a altas dosis. Un medicamento atarático es el fármaco causa en el paciente la apariencia de "imperturbable"; los fármacos neurolépticos causan "control de los nervios". Los animales tranquilizados son generalmente tranquilos y fáciles de manejar, pero pueden ser despertados y responder a los estímulos de una manera normal (por ejemplo, morder, rascarse, patear). Cuando se utilizan como medicamentos pre-anestésicos, estos fármacos permiten el uso de menor dosis de anestesia general.

1 DERIVADOS DE LA FENOTIACINAS

Incluyen acepromazina, prometazina, clorpromazina, flufenacina, proclorperazina y trimeprazina.

- **Mecanismo de acción.** Los derivados de la fenotiazina afectan el SNC en los ganglios basales, el hipotálamo, el sistema límbico, el tronco encefálico y el sistema de activación reticular. Bloquean la dopamina, los receptores α_1 -adrenérgicos y serotoninérgicos.
- **Efectos farmacológicos.**
 - **SNC.**
 - Los efectos tranquilizantes se deben a la depresión del tronco cerebral y las conexiones a la corteza cerebral (sistema de activación reticular), probablemente a través del bloqueo de la dopamina y los receptores 5-HT.
 - Todas las fenotiazinas disminuyen la actividad motora espontánea. En dosis altas, los animales se inmovilizarán en una posición fija durante largos períodos (síntomas extrapiramidales).
 - La tranquilización inducida por fenotiazinas no se acompaña de analgesia.
 - **Cardiovasculares.**

- La hipotensión puede desarrollarse como resultado del bloqueo del receptor α_1 -adrenérgico y una disminución del tono simpático. Los animales con alto tono simpático de hipovolemia pueden llegar a ser profundamente hipotensivos después de la administración de fenotiazina, debido a la reversión de epinefrina. El tratamiento para esta hipotensión debe incluir fluidos intravenosos y posiblemente un fármaco agonista α_1 (por ejemplo, fenilefrina).
- La bradicardia sinusal y el bloqueo cardíaco de segundo grado pueden ocurrir con dosis altas.
- La taquicardia sinusal refleja puede ocurrir si se desarrolla hipotensión.
- Los efectos antiarrítmicos pueden observarse con tranquilizantes de fenotiazina. Una combinación de lo siguiente podría ser responsable.
 - bloqueo del receptor α_1 en el miocardio.
 - Efecto anestésico local sobre las células del miocardio.
 - Reducción de la presión arterial sistémica.
- Efecto inotrópico. La contractilidad miocárdica no se ve afectada o se reduce ligeramente (debido al bloqueo del receptor α_1 en el miocardio).
- **Respiratorios.**
 - Depresión respiratoria. Se induce por grandes dosis de fenotiazina, que suprime el centro respiratorio. Los opioides pueden potenciar este efecto de la fenotiazina.
 - Las fenotiazinas deprimen la respuesta ventilatoria máxima a una presión parcial elevada de CO₂, aunque el umbral para esta respuesta permanece normal.
- **Gastroentéricos.**
 - La motilidad se inhibe, probablemente debido a la activación de los receptores β , dando lugar a la relajación del músculo GI. Además, las fenotiazinas tienen efectos débiles de tipo atropina.
 - La emesis se suprime porque las fenotiazinas bloquean los receptores de dopamina en las células de la zona de activación del quimiorreceptor en el área de postrema de la médula oblonga.
- **Sanguíneos.**
 - El volumen de células disminuye como resultado del secuestro esplénico de glóbulos rojos debido a la vasodilatación.
- **Efectos metabólicos.**
 - **Hipotermia/hipertermia.**
 - La temperatura corporal tiende a disminuir después de la tranquilización debido al aumento de la pérdida de calor por la vasodilatación y la disminución de la producción de calor por falta de actividad muscular.
 - La depresión inducida por fenotiazina del centro de termorregulación en el hipotálamo puede conducir a hipotermia/hipertermia, que depende de la temperatura ambiente. Este efecto es probablemente debido al bloqueo de receptores de dopamina y 5-HT.
 - **Hiperglicemia.** Esto se debe al aumento de la liberación de epinefrina, en respuesta a la hipotensión inducida por fenotiazina. La epinefrina, a su vez, promueve la glucogenólisis del hígado mediante la activación de los receptores β_2 .
 - **Hiperprolactinemia.** Esto se debe al aumento de la secreción de prolactina de la glándula pituitaria anterior. El bloqueo de los receptores D₂ aumenta la secreción de prolactina.
- **Usos terapéuticos.**
 - Las fenotiazinas se utilizan principalmente para la tranquilización. Generalmente no tienen efectos analgésicos. Se debe usar con cautela como agente de contención en perros agresivos, ya que puede

- hacer que el animal más propenso a asustar y reaccionar a los ruidos u otras entradas sensoriales. Hay una variabilidad individual con respecto a la sensibilidad a las fenotiazinas.
- La mayoría de estos fármacos son eficaces como antieméticos.
 - La administración de una fenotiazina antes del uso de anestésicos inhalantes puede reducir la incidencia de arritmias causadas por sensibilización miocárdica a catecolaminas.
 - La prometazina y la trimeprazina se utilizan para controlar la alergia, porque bloquean los receptores H₁.
- **Farmacocinética.**
 - En general, estos tranquilizantes tienen una duración de acción de 3-6 horas. Están bien distribuidos en la circulación y > 80% de las fenotiazinas circulantes están unidos por la albúmina.
 - Se metabolizan mediante un proceso oxidativo a través de las enzimas del citocromo P₄₅₀, seguido de la conjugación. Los metabolitos son en su mayoría inactivos y son excretados por los riñones junto con una pequeña cantidad de compuestos parentales durante varios días. La eliminación t_{1/2} es ~ 3 horas en equino.
 - Períodos de retiro de Acepromazina en bovinos y porcinos, los intervalos de retiro recomendados son 7 días antes del sacrificio y 48 horas para la leche.
 - **Administración.** Las fenotiazinas se pueden administrar por vía oral, IV, IM o SC.
 - **Efectos adversos.** No hay un agente de reversión para esta clase de fármacos.
 - La administración intra-carotídea accidental en caballos da como resultado el inicio inmediato de la actividad convulsiva y, a veces, la muerte.
 - Ellos inhiben la colinesterasa (ChE) y pueden empeorar los signos clínicos de envenenamiento anti-ChE. No deben administrarse a los animales dentro de un mes después del tratamiento con un compuesto organofosforado.
 - El efecto antagonista de H₁ hace que las fenotiazinas sean un fármaco indeseable para la sedación de animales antes de la prueba de alergia.
 - La parafimosis puede ocurrir en los sementales, lo que se debe a la relajación de los músculos del pene retractores a través del bloqueo del receptor α₁. Por lo tanto, fenotiazinas deben utilizarse con cautela o evitarse en conjunto en los sementales de cría.
 - **Contraindicaciones.**
 - Envenenamiento anti-ChE o sospecha de tratamiento con antiparasitarios anti-ChE.
 - Antecedentes de pérdida de sangre e hipotensión.
 - Evítense en animales con disfunción hepática de moderada a grave.

2 DERIVADOS DE LAS BENZODIACEPINAS

- **Preparaciones.** Diazepam, midazolam, clonazepam, y zolazepam son cuatro drogas en este grupo que se utilizan en medicina veterinaria.
- **Efectos farmacológicos.**
 - Los efectos cardiovasculares son mínimos.
 - Efectos respiratorios. La ventilación deprimida puede ocurrir de una manera aditiva cuando las benzodiazepinas se administran con otros depresores respiratorios (por ejemplo, opioides, barbitúricos, agonistas α₂). Estos fármacos inhiben los centros respiratorios en la médula.

- Efectos musculares. La relajación está mediada por los efectos inhibitorios de la benzodiazepina en la médula espinal.
- **Usos terapéuticos.**
 - **General.**
 - Se utilizan como anticonvulsivos en todas las especies domésticas.
 - Las benzodiazepinas pueden administrarse con ketamina o tiletamina (Telazol®) para proporcionar relajación muscular. Esta combinación es muy conveniente para exámenes cortos y procedimientos quirúrgicos.
 - Cuando se usan solos, los derivados de benzodiazepina no son tranquilizantes confiables en caballos, perros o gatos, pero proporcionan una tranquilización satisfactoria en ovejas, cabras y potros neonatos.
 - **Diazepam**
 - El diazepam se usa por vía oral, rectal o IV como un anticonvulsivo para el control de las convulsiones y el estado epiléptico.
 - Se puede usar IV en combinación con opioides (por ejemplo, butorfanol) para neuroleptanalgesia o con ciclohexilaminas (por ejemplo, ketamina) o barbitúricos (por ejemplo, tiopental) para la inducción de anestesia general.
 - **Midazolam**
 - Se utiliza en combinación con un opioide (por ejemplo, butorfanol u oximorfona) como neuroleptanalgésico en perros y gatos viejos o debilitados.
 - Se puede utilizar como parte del protocolo de fármacos para la inducción de la anestesia. Mezclado con la ketamina, proporciona la relajación del músculo. El midazolam, inyectado IV, reduce la dosis total de tiobarbiturato necesaria para la intubación en perros y gatos.
 - **Zolazepam** se usa exclusivamente con tiletamina (Tilazol®) para la anestesia en perros, gatos y otros animales domésticos y salvajes.
- **Efectos adversos.**
 - Las benzodiazepinas pueden producir excitación en lugar de la tranquilización en algunos animales. Los animales que están mentalmente deprimidos o sedados antes de la administración de una benzodiazepina tienen menos probabilidades de excitarse.
 - Ataxia, debilidad y fasciculaciones musculares pueden ocurrir en caballos.
 - Para invertir los efectos: flumazenil es un antagonista competitivo específico para los receptores de benzodiazepina y tiene una actividad agonista mínima. Flumazenil se administra IV a 0,01-0,02 mg / kg.

3 LOS ALFA-2 AGONISTAS

Estos fármacos activan los receptores α_2 -adrenérgicos en el SNC, causando así analgesia, sedación y relajación del músculo esquelético. Estos efectos de α_2 -agonistas los hacen útiles como preanestésicos. Las dosis de anestésicos por lo general se pueden reducir en $\geq 70\%$. Debido a su naturaleza en la activación de los receptores α_2 -adrenérgicos, tienen muchos efectos adversos, incluyendo hipertensión, bradicardia y disminución de la motilidad GI. Sin embargo, la seguridad de estos fármacos puede aumentarse enormemente mediante el uso de antagonistas α_2 para revertir sus efectos (por ejemplo, yohimbina).

- **Mecanismo de acción.** Los agonistas α_2 activan los receptores α_2 que son receptores acoplados Gi / o; Gi o o media muchos efectos inhibitorios sobre los sistemas nerviosos y las glándulas endocrinas. Altas dosis de xilazina, detomidina y romifidina también activan los receptores α_1 .
- **Efectos farmacológicos.**
 - **Analgesia.** Los α_2 -agonistas centralmente activos ejercen una potente acción analgésica sobre la cabeza, el cuello y el cuerpo, pero son mínimos en las extremidades. Estas drogas pueden desempeñar un papel modulador del procesamiento de dolor espinal.
 - Los receptores α_2 se encuentran en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, donde pueden inhibir la liberación de neurotransmisores nociceptivos, por ejemplo, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).
 - Los mecanismos α_2 -adrenérgicos no funcionan a través de mecanismos opiáceos, porque la tolerancia cruzada generalmente no está presente. La analgesia mediada por agonistas α_2 no se invierte por los antagonistas opioides.
 - **Sedación.** Los agonistas α_2 inducen una potente sedación.
 - El grado de sedación varía entre especies y compuestos. Los rumiantes son más sensibles a los α_2 -agonistas, seguidos por los gatos, los perros y los caballos. Los cerdos son menos sensibles a los α_2 -agonistas en los animales domésticos.
 - Entre los agonistas α_2 disponibles, tras las dosis clínicas, la medetomidina causa la mayor sedación, seguida de xilazina. La romifidina y la detomidina causan la menor sedación entre los cuatro.
 - Locus coeruleus está entre las estructuras responsables de la sedación inducida por α_2 -agonista y los receptores α_2 en esta estructura median la sedación.
 - Las altas dosis de agonistas α_2 pueden inducir la excitación del SNC, que es atribuible a la activación de los receptores α_1 .
 - **Relajación del músculo esquelético.** Los α_2 -agonistas producen la relajación del músculo esquelético al inhibir la transmisión intraneuronal de los impulsos en el SNC. Estos fármacos no funcionan en la unión neuromuscular. En las dosis clínicas, la romifidina ejerce menos acción relajante muscular (caída de la cabeza) y ataxia que otros agonistas α_2 utilizados en medicina veterinaria, probablemente debido a su actividad agonista α_1 -agonista adicional.
 - **Emesis.** Se induce en carnívoros y omnívoros, y se ve comúnmente en el gato, y menos frecuentemente en el perro. La emesis es inducida con más frecuencia por vía IM que por la administración intravenosa. Estos fármacos activan los receptores α_2 en la zona de gatillo quimiorreceptor del área postrema para inducir emesis.
 - **Efectos GI.** Los α_2 -agonistas reducen tanto la motilidad GI como las secreciones y estos efectos los hacen útiles para el tratamiento de la diarrea. Los α_2 -agonistas pueden causar estos efectos GI inhibiendo la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos.
 - **Efectos cardiovasculares.** La administración intravenosa de agonistas α_2 causa hipertensión leve durante ≤ 10 minutos, seguida de hipotensión durante varias horas. La administración intramuscular de α_2 -agonistas por lo general sólo causa hipotensión.
 - La bradicardia acompañada de arritmia sinusal y / o bloqueo cardíaco de segundo grado se observa habitualmente durante la hipotensión y la hipertensión.
 - La hipertensión se debe a la activación de los receptores α_2 postsinápticos del músculo liso vascular.
 - La hipotensión es causada por la reducción de la liberación de norepinefrina por el nervio simpático en el músculo liso vascular. Esto se debe a la disminución del flujo simpático del SNC, así como a la activación de los receptores α_2 presinápticos en el terminal simpático.

- La bradicardia (con o sin arritmia sinusal) se debe a la disminución de la liberación de norepinefrina al miocardio, particularmente al nódulo SA. Un aumento en el reflejo baroreceptor durante la hipertensión también puede contribuir a la bradicardia. Por lo tanto, la administración de un agente anticolinérgico puede cambiar la bradicardia inducida por el agonista α_2 en taquicardia, mientras que potencia la hipertensión inducida por el agonista α_2 .
- **Efectos renales.** Los α_2 -agonistas inducen diuresis a través de la inhibición de la liberación de vasopresina y / o la inhibición de la acción de la vasopresina sobre la reabsorción de agua libre del conducto del riñón.
- **Efectos respiratorios.** Los α_2 -agonistas causan hipoxemia (y en ocasiones edema pulmonar) en rumiantes, especialmente ovinos. Este efecto no se observa en otras especies. La hipoxemia es más grave después de la administración intravenosa del fármaco. Los cambios posturales (decúbito lateral) durante la depresión del SNC probablemente contribuyen a la disminución de la oxigenación. La hipoxemia se debe a la activación de los receptores α_2 periféricos en:
 - músculo liso vascular y bronquial, causando broncoespasmo y vasoespasmo;
 - plaquetas sanguíneas, causando agregación plaquetaria transitoria con micro embolismo pulmonar; y
 - los macrófagos intravasculares pulmonares, provocando la activación seguida de citoquina y la liberación del mediador inflamatorio.
- **Efectos neuroendocrinos.** Los α_2 -agonistas inhiben el flujo de salida simpato-adrenal y disminuyen la liberación de norepinefrina y epinefrina.
 - Los α_2 -agonistas inhiben la liberación de insulina; este efecto es muy pronunciado en los rumiantes, lo que resulta en una hiperglucemia moderada a grave que dura hasta 24 horas.
 - Los agonistas α_2 aumentan la liberación de la hormona del crecimiento inhibiendo la liberación de somatostatina del hipotálamo y estimulando la liberación de la hormona estimulante de la hormona del crecimiento a partir de la eminencia mediana. La liberación de la hormona del crecimiento inducida por el agonista α_2 no es sostenida; la administración diaria consecutiva de fármacos sólo puede mantener una mayor secreción durante <1 semana.
- **Usos terapéuticos.**
 - Los agonistas α_2 se usan como agente sedante, analgésico e inmovilizante. También se utilizan para inducir analgesia epidural, como un preanestésico, y como parte de la combinación anestésica. A este respecto, la xilacina-ketamina es una combinación anestésica parenteral comúnmente utilizada, pero no muy segura.
- **Antagonismo de los efectos de los agonistas α_2 .** Los bloqueadores del receptor α_2 se han usado para revertir los efectos farmacológicos y toxicológicos de los agonistas α_2 . Se les administra IV o IM. La yohimbina (0.1 mg / kg) y la tolazolina (1-2 mg / kg) son bloqueadores α_2 deseables para los no rumiantes y los rumiantes, respectivamente. Atipamezole (0.2 mg / kg) funciona bien en todas las especies. La atropina no debe usarse para antagonizar la bradicardia y el bloqueo cardíaco inducidos por los agonistas α_2 , ya que puede causar hipertensión severa, taquicardia y atonía gastrointestinal en animales tratados con un agonista α_2 .

3.1 XILACINA

Es aprobado por la FDA para su uso en el gato, el perro, los caballos y la vida silvestre, por ejemplo, ciervos y alces. Sin embargo, también se utiliza con frecuencia en otras especies, particularmente el ganado. Se administra IM, IV o SC.

- **Farmacocinética.**
 - La distribución $t_{1/2}$ de xilacina es de 1-6 minutos. La $t_{1/2}$ de la eliminación después de la administración intravenosa de xilazina es de 50 minutos en el caballo, 40 minutos en el ganado vacuno, 25 minutos en el

ganado ovino y 30 minutos en el perro. Los efectos farmacológicos de la xilazina pueden durar mucho más que su plasma $t_{1/2}$.

- La xilazina se convierte en el hígado mediante enzimas citocromo P₄₅₀ en metabolitos hidroxilo/metil/tiourea. Aproximadamente el 70% de los metabolitos se excretan en la orina y el 30% en las heces. Aunque no se ha informado, se espera encontrar algunas formas de conjugados en las excretas.
- Las concentraciones de xilazina y 2,6-dimetilanilina (un metabolito tóxico de la xilazina) fueron inferiores al límite de cuantificación (10 µg / kg) en 72 horas en los tejidos y 12 horas después de la administración IM de 0,35 mg / kg, IM en la leche. Por lo tanto, se recomienda un período de retiro antes de sacrificio de 4 días y el tiempo de retirada de la leche de 24 horas en el ganado.
- **Efectos adversos.**
 - Debido a la estasis GI asociada con la administración de xilazina, la presentación de timpanismo puede ser un resultado frecuente.
 - La bradicardia inducida por xilazina con arritmia/paro sinusal puede ser severa. Se necesita un monitoreo cercano; en casos muy graves, el uso de un antagonista α_2 puede ser necesario para salvar al animal.
 - La xilazina afecta al centro de termorregulación en el hipotálamo, por lo que produce hipotermia cuando la temperatura ambiente es baja, e hipertermia cuando la temperatura ambiente es alta. Por lo tanto, el uso de xilazina para inmovilizar la vida silvestre debe realizarse con precaución y el uso de antagonista α_2 para controlar los efectos farmacológicos de la xilazina.
- **Contraindicaciones.**
 - Alteraciones cardíacas
 - Hipotensión o shock
 - Insuficiencia renal
 - Deterioro hepático
 - Epilepsia (porque la xilazina puede precipitar convulsiones en animales susceptibles).
 - El uso de xilazina en combinación con ketamina debe usarse solamente en animales jóvenes sanos porque esta combinación suprime sinérgicamente la función cardiopulmonar del animal.
 - Pueden producirse colapso inmediato, convulsiones y muerte súbita en caballos que reciben xilazina en la arteria carótida.
 - Se debe tomar un enfoque cauteloso siempre que se use xilazina en el tratamiento del cólico, porque el potente efecto analgésico de la xilazina puede ocultar el problema subyacente y porque la xilazina puede paralizar el tracto GI.
 - La xilazina no debe administrarse a los animales (especialmente yeguas y rumiantes) en el último mes de embarazo, ya que puede inducir el aborto.
 - Xilazina no debe administrarse a animales deshidratados ni a aquellos con obstrucción urinaria debido a su potente efecto diurético.

3.2 DETOMIDINA

Es aprobado por la FDA para su uso en caballos. Se administra IM o IV.

- **Farmacocinética.**
 - La eliminación $t_{1/2}$ es de 1,2 horas para la dosis intravenosa y 1,8 horas para la dosis IM.
 - Se metaboliza a ácido detomidínico carboxílico y al glucurónido de hidroxidetomidina y posteriormente la excreción en la orina parece ser la principal vía de eliminación.
- **Efectos adversos.**

- Después de la dosis recomendada, pueden observarse piloerección, sudoración, prolapso parcial del pene y salivación, y ocasionalmente, temblores musculares leves.
- Las dosis excesivas de detomidina pueden inducir la excitación del SNC. Los dos efectos secundarios anteriores de detomidina también se observan con la administración de otros agonistas α_2
- Las sulfonamidas IV no deben usarse en caballos tratados con detomidina, ya que pueden producirse disritmias cardíacas potencialmente fatales.
- Detomidina a 400 $\mu\text{g} / \text{kg}$ (10 \times de dosis recomendada de 40 $\mu\text{g} / \text{kg}$) diariamente durante tres días consecutivos puede producir necrosis miocárdica en caballos.
- Otros efectos adversos observados con la administración de xilazina también pueden ocurrir en animales tratados con detomidina.

3.3 MEDETOMIDINA

Es el α_2 -agonista más potente y selectivo disponible para uso en medicina veterinaria. Puede inducir anestesia ligera en algunos animales individuales; se pueden realizar exámenes / procedimientos cortos en estos animales.

- **Farmacocinética.**

- Después de la administración IV o IM, el inicio del efecto es rápido (5 minutos para IV, 10-15 minutos para IM). La concentración máxima después de la administración de IM en perros y gatos se observa en 30 minutos. La eliminación $t_{1/2}$ es de 1-1,5 horas.
- La medetomidina es metabolizada por las enzimas hepáticas del citocromo P₄₅₀ en hidroxil-medetomidina y otros conjugados. Además, se ha demostrado que la medetomidina inhibe las enzimas citocromo P₄₅₀ del hígado.

- **Efectos adversos.** Estos son los mismos que se indican en la sección de xilazina y son la extensión de los efectos farmacológicos del agonista α_2 . Sin embargo, puesto que la medetomidina es un α_2 -agonista muy potente, los efectos adversos pueden ser muy graves. Por lo tanto, puede ser necesario el uso de un antagonista α_2 , por ejemplo, atipamezol para revertir estos efectos adversos de medetomidina.

3.4 ROMIFIDINA

Es para uso IV en caballos.

- **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa, la eliminación $t_{1/2}$ es de aproximadamente de 50 minutos. Es metabolizada por el hígado (enzimas del citocromo P₄₅₀) en la 4-hidroxiormifidina y posteriormente es conjugado con glucurónido, que se excreta en la orina.
- **Efectos adversos.** Los efectos adversos de la romifidina son similares a los de la xilazina y la detomidina.

4 BIBLIOGRAFÍA

- I. HSU, WALTER AND RIEDEL, DEAN. 2008. Drugs acting on the Central Nervous System. In: HSU, WALTER. Handbook of Veterinary Pharmacology. USA. Wiley-Blacwell.
- II. AHRENS, FRANKLIN. 1996. Pharmacology. Williams & Wilkins. USA.
- III. WILLIAM W. MUIR. 2001. Manual de anestesia veterinaria. Harcourt, SA. España.
- IV. HILBERY, A. 1994. Manual de anestesia de los pequeños animales. Acribia. España.

Victor Mauricio León Serpa, MVZ, Esp.