

## Reversión de sedantes agonistas alfa-2-adrenérgicos en el perro

GÓMEZ-VILLAMANDOS RJ, BENÍTEZ A\*, SANTISTEBAN JM, REDONDO JI#, MARTÍN EM, RUIZ I, DOMÍNGUEZ JM, ÁVILA, I.

Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba.  
Grupo de Investigación Junta de Andalucía: Anestesiología.

\* Clínica Veterinaria Felipe II (Sevilla).

# Departamento Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Valencia

Correspondencia: Rafael J. Gómez-Villamandos. Departamento Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba, Campus de Rabanales. 14014 - Córdoba.

Tlf: 957-218710. Fax: 957-211093. E-mail: pvlgovir@uco.es

**Resumen.** En el presente Artículo de Revisión se aporta una información amplia sobre los productos de uso más frecuente en la reversión de los efectos sedantes de los agonistas alfa-2-adrenérgicos empleados en el perro: xilacina, medetomidina y romifidina. Se refieren los detalles farmacológicos, dosificación, efectos y aplicaciones de los siguientes productos: yohimbina, 4-aminopiridina, doxapram y atipamezol.

*Palabras clave:* Sedación; Reversión; Alfa-agonistas.

### Introducción

La búsqueda de fármacos que antagonicen los efectos de los agentes anestésicos, se ha encaminado sobre todo a aquellos productos cuyo manejo está limitado por un corto margen de seguridad, como por ejemplo los barbitúricos. En un principio se probaron medicamentos con acciones básicamente analépticas, entre los que cabe destacar el doxapram y el bemegrinde<sup>(14)</sup>, que producen un efecto estimulante próximo a la recuperación en perros anestesiados con pentobarbital, pero que no es lo suficientemente sostenido. Sin embargo, el propio doxapram no sólo produce una normalización de las funciones cardiorrespiratorias, sino que consigue una recuperación total si se usa para revertir los efectos de la xilacina<sup>(7)</sup>.

De todas formas, las investigaciones en los últimos años van más allá de conseguir la reversión de los efectos y se busca una antagonización específica que bloquee el mecanismo de acción del agente allí donde ésta se desarrolla. A esto ayuda el conocimiento profundo del lugar y del mecanismo de acción del agente. Por ejemplo, se conoce desde hace tiempo el efecto antagónico de la naloxona sobre los fármacos del grupo de los opiáceos. La naloxona tiene una estructura química muy parecida a la de los fármacos que antagoniza y actúa sobre los mismos receptores funcionando como un inhibidor competitivo<sup>(26)</sup>.

El mecanismo de acción de los barbitúricos es poco conocido y se supone muy complejo<sup>(14)</sup>. Parecen inhibir

las funciones noradrenérgicas, dopaminérgicas y colinérgicas y potenciar el bloqueo neuronal causado por el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Además posee acciones periféricas sobre las sinapsis mio-neuronales y sobre el flujo iónico en los axones. De todas formas ningún autor cuestiona que no es necesario actuar en todos los sitios de acción del barbitúrico para conseguir una antagonización clínica suficientemente segura y práctica<sup>(14)</sup>. Aceptando este hecho, se ha comprobado que la naloxona usada en perros anestesiados con pentobarbital y premedicados con morfina o fentanilo-droperidol, recorta de forma claramente significativa el tiempo de recuperación<sup>(8)</sup>.

Existe otro grupo de fármacos, entre los que cabe destacar a la yohimbina y a la 4-aminopiridina, con los que se ha comprobado una mejor recuperación y control de la depresión respiratoria y de los efectos sedantes y analgésicos de los agentes morfínicos, aunque no actúan específicamente sobre receptores opiáceos<sup>(33)</sup>. Estas acciones se han comprobado también en el hombre<sup>(29)</sup>.

Estos mismos productos ejercen de alguna forma una acción antagonista de los efectos de los barbitúricos en perros premedicados con un amplio abanico de fármacos tales como xilacina, acepromacina, diazepam, morfina y fentanilo-droperidol<sup>(14)</sup>. Además, estos autores comprobaron que la asociación de 4-aminopiridina (4-AP) con yohimbina y 4-AP con yohimbina con naloxona, si se usó un agente morfínico en la premedicación, reduce el tiempo necesario para que el animal despierte y camine en menos tiempo



Sin embargo, el hecho de reducir el tiempo de recuperación no es suficiente como para convertir a estos fármacos en productos de elección para la reversión de los efectos de los barbitúricos. La recuperación no es siempre suave y frecuentemente queda una mayor ataxia residual tras la administración de yohimbina en perros anestesiados con xilacina-pentobarbital que si se les deja recuperarse solos, aunque el tiempo de recuperación se reduce significativamente<sup>(21)</sup>.

La calidad de la recuperación también sufre alteraciones con el uso de este tipo de productos. Si bien los barbitúricos usados solos suelen producir una excesiva excitación durante la recuperación, ésta se controla bastante bien mediante la premedicación anestésica con diferentes fármacos, como se recoge ampliamente en la bibliografía<sup>(3)</sup>. La administración de yohimbina, doxapram o de 4-AP, solos o asociados entre ellos, en perros anestesiados con xilacina-pentobarbital, suele producir efectos adversos como temblores, agresividad injustificada y gruñidos<sup>(15, 21)</sup>.

Esto puede deberse a una persistencia de los efectos de los barbitúricos, que sólo son antagonizados en parte, aunque la xilacina sí vea revertidos sus efectos. Este hecho hace suponer que la antagonización de la combinación xilacina-pentobarbital (así como las otras descritas) se debe más a la influencia sobre el sedante y en mucho menor grado a una actuación sobre los barbitúricos. De hecho, si se usan barbitúricos solos, la dosis es forzosamente mayor que con la premedicación, y si se administra yohimbina no hay recorte significativo en el tiempo necesario para que el perro sea capaz de caminar<sup>(21)</sup>.

No obstante, tras la aparición del propofol el uso de los barbitúricos se ha reducido tan significativamente que apenas se estudia su reversión de efectos. El propofol aparece con grandes garantías en anestesiología veterinaria gracias a su rápida metabolización, hecho que implica la no necesidad de buscarle antagonistas. El propofol ha desplazado el uso de barbitúricos en medicina humana, y lo hará en los próximos años en nuestra especialidad.

En el campo de la sedación, se ha comprobado el efecto de estos productos en los diferentes tipos de sedantes. Por ejemplo los neurolépticos como la acepromazina y el droperidol son antagonizados por la 4-AP y la yohimbina<sup>(3)</sup>; las benzodiacepinas, como el diazepam, son antagonizados por 4-AP, por 4-AP con yohimbina y por el flumazenilo<sup>(6)</sup>; y los agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, como la xilacina, son revertidos por la yohimbina, por la 4-AP y por su combinación<sup>(14)</sup>; por el piperexam<sup>(20)</sup>; y la clonidina lo es también por la tolazolina<sup>(19)</sup>.

Aunque se ha indicado que los agentes  $\alpha$ -2-agonistas tienen acciones sobre otros receptores no adrenérgicos, como los opiáceos, parece claro que sus efectos generales se deben, fundamentalmente, a su acción ejercida sobre estos receptores. Por tanto, cabe suponer que su reversión será eficaz si se usan fármacos que bloqueen estos agentes justo a este nivel<sup>(13)</sup>.

Los productos que se han usado clásicamente en la antagonización de sedantes y anestésicos, como la tolazolina, idazoxán, piperoxán, 4-aminopiridina y yohimbina, incluyen entre sus sitios de acción a los receptores  $\alpha$ -2, de ahí que todos estos agentes antagonicen en mayor o menor grado a los representantes del grupo de los agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos, en diferentes especies animales y también en el hombre, como se recoge ampliamente en la bibliografía<sup>(23, 13, 30, 31, 36)</sup>.

La reversión de los sedantes alfa-agonistas tiene hoy su mayor exponente en el atipamezol. Inicialmente introducido como agente antagonista específico de la medetomidina, el atipamezol también ha demostrado su eficacia en la reversión de la sedación inducida por la xilacina y romifidina en diferentes especies animales. Seguidamente se describen más a fondo algunos de los productos más usados en la reversión de los efectos de los agentes  $\alpha$ -2-agonistas.

## Yohimbina

La yohimbina es un alcaloide natural con una larga historia como afrodisíaco, aunque ya no se usa para tal fin<sup>(5)</sup>. Está considerada principalmente como un bloqueante de los receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos, pero ha demostrado acciones muy diferentes sobre receptores colinérgicos, dopaminérgicos, del GABA, y otros, lo que le confiere capacidad para antagonizar parcialmente a otros muchos agentes cuyos mecanismos de acción están relacionados con estos receptores, como las benzodiacepinas<sup>(11)</sup>, los barbitúricos<sup>(10, 14)</sup> y la ketamina<sup>(17)</sup>.

Las dosis de yohimbina recogidas en la bibliografía para la reversión de la xilacina (2.2 mg/kg) oscilan entre los 0.05 mg/kg<sup>(15)</sup> y los 0.5 mg/kg<sup>(6)</sup>. Por encima de los 0.125 mg/kg, los pacientes tienden a sufrir un estado de excitación similar a la causada por las anfetaminas, pero que no es preocupante si no se alcanzan los 0.5 mg/kg<sup>(13)</sup>.

Con el uso de la yohimbina, se produce la recuperación de la consciencia y de la capacidad de andar en un tiempo siempre menor al correspondiente a la xilacina sola, aunque variable según la dosis usada (38). La recuperación es definitiva y no aparece recaída, aunque sí suele quedar cierto nivel de ataxia o



de sedación residual cuando se trabaja con los rangos más bajos de dosis que pueden durar una o dos horas. Con los rangos más altos estos efectos residuales no duran más de 5-10 minutos <sup>(15)</sup>.

La yohimbina se ha usado tanto sola como en combinación con otros agentes, tales como la 4-AP y el doxapram. En todos los casos se produce un significativo aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria <sup>(6, 13, 38)</sup>. Respecto a la presión sanguínea la yohimbina tiene poco efecto a dosis bajas, pero por encima de 0,2 mg/kg causa hipertensión. Dosis masivas de 1mg/kg provocan por el contrario hipotensión <sup>(25)</sup>.

Este agente ha demostrado tener también capacidad para antagonizar los efectos de otra sustancia del grupo de los sedantes  $\alpha$ -2-agonistas cuya especificidad por los receptores  $\alpha$ -2 es mucho más alta que la de la xilacina: la medetomidina. Este hecho ha sido comprobado en corderos, pero los resultados indican que no llega a ser tan efectiva como el atipamezol, antagonista específico de la medetomidina <sup>(22)</sup>.

### Aminopiridina

La 4-aminopiridina (4-AP), es un producto que se ha usado en la antagonización de productos que ejercen su acción sobre el sistema nervioso central y periférico. Este producto se ha utilizado en la antagonización de anestésicos como los barbitúricos en el perro y en el gato <sup>(4, 21)</sup>, y también con ketamina en el gato <sup>(14)</sup>. Igualmente se ha usado en la antagonización de agentes sedantes como la xilacina y la acepromacina, tanto asociadas como por separado <sup>(6, 16)</sup>. La 4-AP se ha utilizado en muchas ocasiones en combinación con otros agentes, principalmente la yohimbina <sup>(38)</sup>.

Se sugiere que consigue su acción favoreciendo la liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores en las terminaciones nerviosas preganglionares, y muchos autores contemplan la posibilidad de que actúe sobre las mismas sinapsis en las que basan su mecanismo de acción la xilacina y la acepromacina <sup>(6)</sup>.

Una serie de acciones tan inespecíficas explica el hecho de que antagonice a un abanico tan amplio de agentes, y también el alto número de efectos colaterales indeseables que produce. Entre estos, se incluyen sobreexcitación, espasmos, gruñidos y agresividad injustificada <sup>(15)</sup>.

El fármaco con el que ha sido más comprobado es la xilacina. Para la antagonización de una dosis estándar de 2,2 mg/kg de xilacina las dosis de 4-AP recogidas en la bibliografía oscilan entre 0,3 mg/kg <sup>(38)</sup> y 0,9 mg/kg <sup>(15)</sup>. A partir de los 0,3 mg/mg, se observa una tendencia a

producir temblores y trémor muscular que se puede hacer peligrosa en dosis que superen 1mg/kg <sup>(13)</sup>.

Comparando la 4-AP con la yohimbina, y teniendo en cuenta sólo los tiempos de recuperación de la conciencia y de la capacidad de andar tras la administración de una dosis de 2,2 mg/kg de xilacina, se pueden considerar equipotentes las dosis de 0,6 mg/kg de 4-AP y de 0,2 mg/kg de yohimbina <sup>(15)</sup>.

La asociación de 4-AP con otros agentes para mejorar la antagonización de anestésicos y sedantes, ha sido una práctica muy común. Sin embargo aún no está claro si realmente existe sinergismo o potenciación de los efectos de estos agentes. Por ejemplo, los tiempos de recuperación tras la administración de 2,2 mg/kg de xilacina, no son significativamente menores usando 4-AP con yohimbina que los conseguidos con la yohimbina sola en las dosis medias <sup>(38)</sup>, con la 4-AP sola o con el doxapram, también en las dosis medias <sup>(13)</sup>.

Por otro lado, comparando los tiempos de recuperación de la conciencia y de la capacidad de andar conseguidos por los rangos de dosis más bajos, sí se consigue una mayor reducción de los mismos asociando de distintas maneras estos agentes que usándolos individualmente <sup>(13)</sup>. Además, los efectos de ataxia-sedación residual sí se ven recortados con la asociación de agentes, así como también reduce el número de animales con comportamiento alterado o agresivo en la recuperación <sup>(15)</sup>. En general, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la 4-AP está indicada para asociarla a la yohimbina en la antagonización de la xilacina <sup>(6, 13, 21, 38)</sup> (Tabla I y II).

### Doxapram

El doxapram es un conocido analéptico respiratorio de acción corta, que se ha considerado como el de elección cuando se carece de medios de ventilación asistida <sup>(9)</sup> y como estimulante en caso de depresión respiratoria debida a sobredosificación por xilacina o a reacción exagerada a la xilacina en el perro y el gato <sup>(39)</sup>.

Su efecto estimulante respiratorio se debe a su acción estimulante sobre los centros respiratorios medulares y en el SNC y a la estimulación de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos <sup>(18)</sup>. También ejerce estimulación de otras partes del SNC no relacionadas con la respiración, seguramente mediante mecanismos no selectivos que probablemente incluyen bloqueo de receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos <sup>(15)</sup>.

El doxapram se ha usado con éxito en la reversión de la anestesia por barbitúricos en perros premedicados con xilacina y con acepromacina. Es considerado como



**Tabla I.** Tiempos de acción de 4-aminopiridina(4-AP) y yohimbina(YB) con diferentes sedantes, (X: xilacina, A: acepromacina, Atr: atropina, i.m.: intramuscular, i.v.: intravenosa)

Autor	Sedante y dosis (mg/kg)	Vía	Antagonista y dosis (mg/kg)	Vía	Tiempo (minutos)
6	X (2.2)Ac(0.5)	i.m.	4-AP (0.5)	i.v.	7.6
6	X (2.2)Ac(0.5)	i.m.	YB (0.25)	i.v.	4.4
6	X (2.2)Ac(0.5)	i.m.	4-AP + YB	i.v.	1.9
15	X (2.2)	i.m.	YB (0.05)	i.v.	2.3
15	X (2.2)	i.m.	YB (0.1)	i.v.	3.2
15	X (2.2)	i.m.	YB (0.2)	i.v.	1.6
15	X (2.2)	i.m.	4-AP (0.3)	i.v.	7.4
15	X (2.2)	i.m.	4-AP (0.6)	i.v.	1.3
15	X (2.2)	i.m.	4-AP (0.9)	i.v.	3.1
15	X (2.2)	i.m.	YB(0.5) 4-AP (0.3)	i.v.	1.7
15	X (11)	i.m.	YB(0.4)	i.v.	2.5
38	X (2.2) Atr (0.5)	i.m.	4-AP (0.3)	i.v.	24.5
38	X (2.2) Atr (0.5)	i.m.	YB (0.125)	i.v.	8.7
38	X (2.2) Atr (0.5)	i.m.	4-AP + YB	i.v.	4.8
13	X (2.2) Atr (0.045)	i.m.	4-AP (0.3)	i.v.	6.0
13	X (2.2) Atr (0.045)	i.m.	YB (0.125)	i.v.	2.2
13	X (2.2) Atr (0.045)	i.m.	4-AP + YB	i.v.	1.4
13	X (11)	i.m.	4-AP + YB	i.v.	3.3

**Tabla II.** Frecuencia cardiaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) tras la administración de la 4-aminopiridina (4-AP) y yohimbina (YB), en perros sedados bajo diferentes protocolos, (X: xilacina, A: acepromacina, Atr: atropina, i.m.: intramuscular, i.v.: intravenosa).

Autor	Sedante-Dosis (mg/kg)-Vía	Antagonista-Dosis (mg/kg)-Vía	FC	FR
6	X (2.2)+A (0.5)+Atr (0.05) - i.m.	4-AP (0.5) - i.v.	103	28.2
6	X (2.2)+A (0.5)+Atr (0.05) - i.m.	YB (0.25) - i.v.	136	25.5
6	X (2.2)+A (0.5)+Atr (0.05) - i.m.	4-AP (0.5) + YB (0.25) - i.v.	148	42.1
38	X (2.2) + Atr (0.5) - i.m.	4-AP (0.3) - i.v.	163	27
38	X (2.2) + Atr (0.5) - i.m.	YB (0.125) - i.v.	167	29
38	X (2.2) + Atr (0.5) - i.m.	4-AP (0.3) + YB (0.125) - i.v.	178	63

**Tabla III.** Tiempo de acción en minutos (TA) del doxapram (DX) y de sus combinaciones con 4-aminopiridina (4-AP) y yohimbina (YB) con diferentes sedantes <sup>(15)</sup>.

Sedante-Dosis (mg/kg)-Vía	Antagonista-Dosis (mg/kg)-Vía	TA
X (2.2) + Atr (0.05)- i.m.	DX (0.5) - i.v.	2.3
X (2.2) + Atr (0.05)- i.m.	DX (1) - i.v.	1.1
X (2.2) + Atr (0.05)- i.m.	DX (2) i.v.	0.3
X (2.2) + Atr (0.05)- i.m.	DX (4)- i.v.	1.0
X (2.2) + Atr (0.05) - i.m.	YB (0.05)+ DX (0.5) - i.v.	1.0
X (2.2) + Atr (0.05)- i.m.	4-AP (0.3) + DX (0.5) - i.v.	1.0
X (2.2) + Atr (0.05) - i.m.	4-AP (0.3) + YB (0.05) +DX (0.5) - i.v.	1.1

**Tabla IV.** Tiempos de acción del atipamezol en perros sedados con medetomidina <sup>(32)</sup>.

Medetomidina Dosis (µg/kg)-i.m.	Atipamezol Dosis (µg/kg)-i.m.	Tiempo (minutos)
40	160	6.5
40	240	14.5
80	320	10.8
80	480	5.6



un antagonista completo, eficaz e inmediato de la xilacina <sup>(7)</sup>.

Este producto ha demostrado ser más eficaz que la yohimbina y la 4-AP en la antagonización de la asociación de xilacina y pentobarbital en la anestesia del perro <sup>(16)</sup>. En la combinación con 4-AP se produce una potenciación de los efectos de ambos fármacos que la convierte en la combinación más rápida en conseguir la recuperación de la conciencia y capacidad de andar, aunque no es más rápida que la yohimbina usada sola. Además, es frecuente la vuelta al estado de sedación y la aparición de desorientación, estupor y comportamientos agresivos injustificados en los perros durante la recuperación <sup>(15)</sup>.

Las dosis recogidas en la bibliografía para antagonizar la xilacina (2,2 mg/kg), oscilan entre los 0,5 mg/kg <sup>(15)</sup> y los 5mg/kg <sup>(16)</sup>. En comparación con la eficacia de los otros productos usados para antagonizar a la xilacina, se estima que una dosis de 0,5 mg/kg de doxapram es aproximadamente equivalente a la de 0,6 mg/kg de 4-AP y a la de 0,2 mg/kg de yohimbina <sup>(15)</sup> (Tabla III).

### Atipamezol

Químicamente se trata del 4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol y es considerado un  $\alpha$ -2-antagonista específico, mucho más potente que la yohimbina o el idazoxán y con una afinidad  $\alpha$ 1/ $\alpha$ 2 de 1/8500 <sup>(36, 37)</sup>. Ha sido usado fundamentalmente para la reversión del más específico de los agentes  $\alpha$ -2-agonistas: la medetomidina <sup>(10, 34, 35)</sup> solo y también en combinación con yohimbina y 4-AP <sup>(36)</sup>.

Las dosis de atipamezol usadas se miden en comparación con la dosis administrada de medetomidina. En este sentido, las dosis recogidas en la bibliografía varían desde una relación 1/1 a una relación 10/1 <sup>(22, 32, 34)</sup>, variando su tiempo de acción (Tabla IV).

El atipamezol se ha utilizado en la reversión de diferentes protocolos anestésicos donde se haya incluido la medetomidina. Por ejemplo asociada al pentobarbital <sup>(10)</sup> y al midazolam y butorfanol <sup>(35)</sup>, mejorando notablemente la seguridad anestésica gracias a la eficacia en la reversión de los efectos de los anestésicos.

El atipamezol ha demostrado capacidad para antagonizar los efectos de otro agente  $\alpha$ -2-agonista característico: la xilacina. Esto se ha comprobado en perros anestesiados con xilacina-pentobarbital <sup>(10)</sup>, en perros sedados con xilacina (atipamezol: 200  $\mu$ g/kg) <sup>(2, 40)</sup>, en ponies <sup>(27)</sup> y también en vacas <sup>(1)</sup>. Los efectos sedantes de la romifidina, un reciente sedante de este

grupo, también son revertidos con eficacia mediante la administración de atipamezol <sup>(41)</sup>, (Tabla VI).

El atipamezol aumenta de forma significativa la frecuencia cardíaca deprimida por la medetomidina en todos los estudios realizados, aunque no llega a alcanzar los niveles iniciales de latidos por minuto <sup>(34)</sup>. Además se ha encontrado que el atipamezol es el fármaco de elección para contrarrestar la depresión cardiorrespiratoria causada por la medetomidina cuando esta puede ser peligrosa debido a algún problema primario de corazón, por ejemplo, soplo por regurgitación en la válvula mitral <sup>(24)</sup>.

Sobre el ritmo respiratorio también tiene un marcado efecto el uso de atipamezol en perros sedados con medetomidina, en donde aumenta la frecuencia deprimida por el sedante. Incluso es capaz de aumentar la Pp O<sub>2</sub> cuando esta se altera al usar los rangos de dosis más altos de medetomidina, del orden de los 80  $\mu$ g/kg <sup>(34)</sup>. En la Tabla V se refleja la evolución de la frecuencia cardíaca y respiratoria tras la administración de atipamezol.

Respecto a la presión arterial, ésta no se modifica significativamente con el uso del atipamezol, pero puede existir un primer efecto hipotensivo transitorio explicable como un efecto *bolus*. Según esto, la inyección rápida de una dosis de atipamezol, desplaza de forma brusca de los receptores  $\alpha$ -2 la medetomidina y también a la adrenalina y noradrenalina, causando dilatación de los vasos periféricos y por tanto hipotensión. En unos 10 minutos, los valores de presión sanguínea regresan a los valores previos a la inyección de atipamezol, por tanto la importancia clínica de estos datos es relativa, aunque se debe tener en cuenta en pacientes con riesgo de shock <sup>(34)</sup>.

En cuanto a los efectos colaterales o secundarios del atipamezol, no se ha encontrado excitación, gruñidos u otros comportamientos aberrantes durante la recuperación similares a los encontrados con el uso de 4-AP, yohimbina y otros. Esto indica que su acción es mucho más específica sobre los receptores  $\alpha$ -2 que la de los productos señalados y sus acciones a otros niveles son mucho menos patentes <sup>(35)</sup>.

En el tracto urinario, en un estudio que intenta determinar el efecto de los agonistas y antagonistas- $\alpha$ -2 a este nivel en ratas, se comprobó que el atipamezol aumenta la presión basal de la vejiga urinaria y su capacidad, y produce un goteo continuo de orina 70 minutos después de su administración subcutánea <sup>(12)</sup>.

En resumen, el atipamezol es el antagonista de elección de todos los sedantes alfa-agonistas produciendo una reversión rápida con ausencia de efectos adversos en la mayoría de los casos.



**Tabla V.** Frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria tras la administración de atipamezol en perros sedados con medetomidina.<sup>(28, 32, 34)</sup>

Medetomidina (µg/kg) - i.m.	Atipamezol (µg/kg) i.m.	Frec. cardíaca			Frec. respiratoria		
		0-5	5-15	15-30	0-5	5-15	15-30
80	400		67	63		34	28
40	200		62	60		34	22
20	100		70	65		31	28
80	800		83	78		40	33
40	400		100	90		45	34
20	200		100	83		37	35
40-80	200-400	78.1			26.4		
40	160	90			45		
40	240	130			28		
80	320	125			25		
80	480	105			20		

**Tabla VI.** Tiempos de inicio de reversión del atipamezol administrado vía endovenosa en perros sedados con distintos alfa-2 agonistas.<sup>(2, 40)</sup>

Sedante	Atipamezol	Tiempo
Medetomidina (20 µg/kg, IV)	200 µg/kg, IV	56 seg.
Xilacina (1 mg/kg, IV)	200 µg/kg, IV	26 seg.
Romifidina (60 µg/kg, IV)	200 µg/kg, IV	39 seg.

## Bibliografía

- Armeno JM, Soli EN. Reversal of xylazine-induced sedation in dairy calves with atipamezol: a field trial. *Vet Rest Commun* 1993; 17 (4): 305-312.
- Benítez A, Santisteban JM, Domínguez JM, Redondo JI, Gómez-Villamandos R. Empleo del atipamezol en la reversión de la sedación  $\alpha$ -agonista en perro. V Jornadas Internacionales de Cirugía Veterinaria 1996; 7.
- Booth NH, Hatch RC, Crawford LM. Reversal of the neuroleptoanalgesic effect of droperidol-fentanyl in the dog by 4-aminopyridine and naloxone. *Am J Vet Res* 1982; 43: 1227-1231.
- Bowman WC, Marshall RJ, Rodger IW. Actions of 4-aminopyridine on the cardiovascular system of anaesthetized cats and dogs. *Br J Anaesth* 1981; 53: 554-564.
- Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. *En: Veterinary applied pharmacology & therapeutics*. Baillière Tindall. London. 1991; Caps. 6, 20.
- Cronin MF, Booth NH, Hatch RC, Brown J. Acepromazine-xylazine combination in dogs: Antagonism with 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1983; 44 (11): 2037-2042.
- Dendi JAH. Efecto antagónico del doxapram frente al Rompún, en el perro. *Veterinaria en Praxis* 1988; 3 (1): 21-22.
- Duncalf D, Nagashima H, Duncalf RM. Naloxone fails to antagonize thiopental anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57: 558-562.
- Fuentes VO. Medicamentos que actúan sobre vías respiratorias. *En: (Fuentes VO) Farmacología y terapéutica veterinaria*. Ed. Interamericana McGraw-Hill. 2ª Ed. México: 1991; 565-566.
- Gasthuys F, Parmentier D, Van Ommeslaeghe K, DeMoor A (a). Comparative trial of xylazine and medetomidine as preanaesthetics prior to Na pentobarbital anaesthesia in dogs. *J Vet Med* 1990; 37: 737-746.
- Gershon J, Lang WJ. A psico-pharmacological study of some indolalkaloides. *Arch Int Pharmacodyn* 1962; 135: 31.
- Harada T, Constantinou CE. The effect of alpha-2 agonists on the lower urinary tract of the rat. *J Urol* 1993; 149 (1): 159-164.
- Hatch RC, Booth NH, Clark JD, Crawford LM, Kitzman JV, Wallner B. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982; 43 6: 1009-1014.
- Hatch RC, Clark JD, Booth NH, Kitzman JV. Comparison of five preanesthetic medicaments in pentobarbital-anesthetized dogs: Antagonism by 4-aminopyridine, yohimbine, and naloxone. *Am J Vet Res* 1983; 44: 12: 2312-2319.
- Hatch RC, Kitzman JV, Zahner JM, Clark JD. Antagonism of xylazine sedation with yohimbine, 4-aminopyridine and doxapram in dogs. *Am J Vet Res* 1985; 46: 2: 371-375.
- Hatch RC, Wilson RC, Jernigan AD, Clark JD, Brown J. Reversal of thiopental anesthesia by 4-aminopyridine, yohimbine and doxapram in dogs pretreated with xylazine or acepromazine. *Am J Vet Res* 1985; 46: 7: 1473-1478.
- Hatch RC, Rush T. Experiments on antagonism of ketamine anaesthesia in cats given adrenergic, serotonergic and cholinergic stimulants alone and in combination. *Am J Vet Res* 1974; 35: 35.
- Hirsh K, Wang SC. Selective respiratory stimulant action of doxapram compared to Pentyleneferazol. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 189: 1.
- Houston MC. Clonidine hydrochloride: Review pharmacological and clinical aspects. *Progr Cardiovasc Dis* 1981; 23: 337-350.



27 WSAVA CONGRESS

8 FECAVA CONGRESS

37 AVEPA CONGRESS



3,4,5,6 OCTOBER 2002  
GRANADA, SPAIN



20. Hsu WH. Xylazine induced depression and its antagonism by  $\alpha$ -adrenergic blocking agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 188-192.
21. Hsu WH. Xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs and its antagonism by yohimbine. *Am J Vet Res* 1985; 46: 4: 852-855.
22. Ko JCH, McGrath CJ. Effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced central nervous system depression and cardiorespiratory changes in lambs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 5: 629-632.
23. Loc TQ, Tsoucaris-Kupfer D, Bogaevsky Y. Antagonisms de l'action sédatif de la clonidine par quelques alpha adrénergiques: Étude électrocardiographique et comportementales chez le lapin et le chat. *J Pharmacol* 1974; 5: 51-62.
24. Lombard CW, Kwart C, Sateri H, Holm G, Nilsfors L. Effects of medetomidine in dogs with mitral regurgitation. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 167.
25. Luckens MM, Malone MH. Cardiovascular effects of reserpine, yohimbine and reserpine-yohimbine mixtures on intact anesthetized dogs. *Pharm Sci* 1973; 62: 1286.
26. Lumb WV, Jones EW. *En: Veterinary Anesthesia*. Lea and Febiger, Philadelphia. 1973; 182-1191, 199-200.
27. Luna SP, Beale NJ, Taylor PM. Effects of atipamezole on xylazine sedation in ponies. *Vet Rec* 1992; 130: 13: 268-271.
28. Scrollavezza P, Zanichelli S. Uso di un nuovo sedativo (medetomidina) e del suo antagonista (atipamezolo) nella pratica anestesologica del cane. Comunicazione al XLV Congresso Nazionale della SIS Vet, Palermo. 1991.
29. Sia RL, Zandstra DF. 4-Aminopiridine reversal of fentanyl-induced respiratory depression in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 865.
30. Takase K, Hikasa Y, Ogasawara S. Tolazoline as an antagonist of xylazine in cattle. *Jpn J Vet Sci* 1986; 48: 859-867.
31. Thompson JR, Hsu WH, Kersting KW. Antagonistic effect of idazoxan on xylazine-induced central nervous system depression and bradycardia in calves. *Am J Vet Res* 1989; 50: 734-736.
32. Tomizawa N, Yamazaki M, Nakamura K, Hara S, Endo H, Mizuno M, Minato E, Yoshida T, Kazaki H. Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine-induced sedation in dogs. *Journal of the Agriculture Iwate University* 1993; 21: 1: 119-127.
33. Tung AS, Brandom BW. 4-aminopiridine reversal of morphine analgesia. *Soc Neurosci Abstr* 1981; 7: 798.
34. Vainio O. Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet Rec* 1990; 127: 447-450.
35. Verstegen J, Petcho A. Medetomidine-butorphanol-midazolam for anaesthesia in dogs and its reversal by atipamezole. *Vet Rec* 1993; 132: 353-357.
36. Virtanen R. Pharmacology profiles of medetomidine and its antagonists, atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 29-37.
37. Virtanen R, Savola JM, Saano V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral  $\alpha$ -2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacod* 1989; 297: 190.
38. Wallner BM, Hatch RC, Booth NH, Kitzman JV, Clark JD, Brown J. Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine: Antagonism by 4-aminopiridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982; 43: 12: 2259-2265.
39. Warren RG. Consideraciones preanestésicas. *En: Warren RG. Anestesia de los animales domésticos*. Ed. Labor, SA. Barcelona 1986.
40. Gómez-Villamandos RJ, Benítez A, Redondo JI, Galka ME, Santisteban JM. Eficacia del protocolo xilacina-atipamezol en el perro. Estudio preliminar. 31 Congreso Nacional de AVEPA, Barcelona. 1996.
41. Gómez-Villamandos, Rodríguez E, Benítez A, Redondo JI, Martín EM, Santisteban JM. Romifidina-atipamezol en el perro. VII Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, Zaragoza. 1998.