

# FARMACOLOGIA VETERINARIA 2020



Víctor O. Fuentes H.

PROFESOR INVESTIGADOR

Departamento de Ciencias Pecuarias y  
Agrícolas

Centro Universitario de los Altos

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

COMISIÓN EDITORIAL UNIVERSIDAD DE  
GUADALAJARA

ISBN: 970 – 27 -0165 – 1 En actualización continua

## HISTORIAL ACADÉMICO DEL AUTOR

AYUDANTE HONORARIO DE ANATOMIA DESCRIPTIVA FMVZ UNAM,  
DOCTOR MIGUEL HIDALGO BASSOCO (RIP) 1962 - 1963

LABORATORISTA DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA FMVZ  
UNAM (DR MIGUEL HUERTA HERNANDEZ 1964 - 1967

MEDICO VETERIARIO ZOOTECNISTA FMVZ UNAM 1961 - 1965

DOCTOR EN FARMACOLOGÍA (PhD), SCHOOL OF PHARMACY  
UNIVERSITY OF NOTTINGHAM, INGLATERRA (DR JAMES  
CROSSLAND RIP) 1967 - 1970

ENTRENAMIENTO EN FISIOGRAFIA MÉDICA, SCHOOL OF MEDICINE,  
BAYLOR UNIVERSITY TEXAS USA 1972

ESTANCIA MÉDICA EN LA CLINICA DE GRANDES ESPECIES DE THE  
ROYAL SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE, ROYAL UNIVERSITY OF  
COPENHAGEN, DENMARK ( DIRCH POULSEN Y MOGEN SMITH) 1973

POSDOCTORADO EN FISIOLÓGIA DE LA REPRODUCCIÓN, ANIMAL  
BREEDING ORGANIZATION EDINGURGH SCOTLAND UK (DR ROGER  
LAND RIP) 1977 - 1978

POSDOCTORADO EN PHARMACOGIA VETERINARIA DEPARTMENT  
OF PHARMACOLOGY FACULTY OF VETERINARY MEDICINE  
UNIVERSITY OF EDINBURGH SCOTLAND UK (DR FRANK  
ALEXANDER RIP) 1978 - 1979

ESTANCIA SABÁTICA EN LA LARGE ANIMAL CLINIC, TEXAS AM  
UNIVERSITY, COLLEGE STATION, TEXAS (DR JUAN ROMANO) 2014 –  
2015 Fisiología del Comportamiento reproducción de la cabra Boer, y  
manejo y congelación de semen.

## PREFACIO AGRADECIMIENTOS Y DEDICACIÓN

En este texto se agradece el respaldo de mis hijas (María Cristina Fuentes Castro (Maestra de Inglés, Nutrióloga), Paula Ivette Fuentes Castro (MCP Fac Med. CU, UNAM, Anestesióloga, Jefe Depto Anestesiología, Hospital Pemex de alta Especialidad, Mexico), Minerva Livia Fuentes Castro (Médico en Odontología, Esp. Odontopediatría). A mis hijos Juan Luis Fuentes Castro (Lic. Administración, U. De G.) y a Victor Octavio Fuentes Bernal (En formación). A MVZ UNAM Adriana Bernal Canseco (por su dedicación a los afanes de este autor). Entre todos hemos creado una familia de grandes logros y experiencias para bien y mucha satisfacción y nietos de sangre familiar peleadores por la vida.

Agradezco a mis compañeros tanto de la FMVZ de la UNAM como a los Compañeros actuales del CUALTOS de la Universidad de Guadalajara por las experiencias unas y otras para bien.

Este texto está dedicado a mis alumnos, a mis colegas de campo, a mis compañeros de generación, a las empresas que nos han apoyado en el desarrollo de proyectos, A Joel Ramírez que me inició en el campo de la Nanomedicina, A mis hermanos (José Luis, Oscar Sergio (RIP), Miguel Angel, Martha Guadalupe como los mas allegados a la historia de mi vida, los que quedan se encuentran en el limbo entre la maldad y la bondad. A todos mis sobrinos y a sus Hijos.

Se extiende una disculpa a todos aquellos que no se pudo nombrar, espacio no sobra, pero después de varias ediciones de esta obra que ayudó a formar a algunos de los actuales profesores de Farmacología, que en sus comportamientos buenos o malos, fueron para bien.

Recordemos la frase “PRIMUM NON NOCERE” que se aplica a hacer el bien no solo a nuestros pacientes, pero también a nuestros Colegas académicos y de campo, a nuestros alumnos, a nuestros familiares, a nuestros amigos, esta frase ha sido y será la determinación de mi vida.

Con los mejores deseos

Vctor Octavio Fuentes Hernández

## **INSTRUCCIONES**

**EN PDF PARA ENCONTRAR UNA  
PALABRA O TEMA SOLO UTILIZA**

**CONTROL F**

**Y EN EL RECUADRO ESCRIBIR LA  
PALABRA O TEMA Y MUESTRA LOS  
SITIOS EN DONDE SE ENCUENTRA**

**CON FINES DE DOCENCIA, INVESTIGACIÓN Y  
AUTOENSEÑANZA**

**SE AUTORIZA EL USO DE LA INFORMACIÓN  
VERTIDA EN ESTA OBRA, EL AUTOR SOLICITA  
QUE DADO EL CASO SE MENCIONE EL ORÍGEN  
DE LA CONSULTA O LA CITA DE LA FUENTE**

<b>CONTENIDO</b>	<b>2020</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>CAPITULO I INTRODUCCIÓN HISTORIA Y GENERALIDADES</b>		<b>1 - 8</b>
<b>CAP 2 FARMACOCINÉTICA FARMACODINAMIA</b>		<b>9 - 42</b>
<b>CAP 3 FACTORES QUE ALTERAN LA RESPUESTA DEL PACIE</b>		<b>43 - 48</b>
<b>CAP 4 ANTIBIÓTICOS 2020</b>		<b>49 - 214</b>
<b>CAP 5 ANTIVIRALES Y NANOMEDINA</b>		<b>215 - 236</b>
<b>ACP 6 NTIMICÓTICOS</b>		<b>237 - 252</b>
<b>CAP 7 ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES</b>		<b>253 - 277</b>
<b>ACAP 8 NTIPARASITARIOS</b>		<b>278 - 372</b>
<b>CAP 9 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO</b>		<b>373 - 427</b>
<b>CAP 10 ANESTESIA Y TRANQUILIZACIÓN</b>		<b>428 - 519</b>
<b>CAP 11 CORTICOSTEROIDES</b>		<b>520 - 572</b>
<b>CAP 12 AUTACOIDES PROSTAGLANDINAS Y SISTEMA ENDÓCRINO</b>		<b>573 -674</b>
<b>CAP 13 FÁRMACOS QUE ACTUAN EN EL TRACTO INTESTINAL</b>		<b>675 - 715</b>
<b>CAP 14 MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN RE</b>		<b>716 - 732</b>
<b>CAP 15 MEDICAMENTOS DE ACCION CARDIOVASCULAR</b>		<b>733 - 750</b>
<b>CAP 16 MEDICAMENTOS DE ACCIÓN EN VIAS RESPIRATORIAS</b>		<b>751 - 788</b>
<b>CAP 17 TERAPIA LÍQUIDA</b>		<b>789 - 815</b>
<b>CAP 18 TRATAMIENTON DEL CHOQUE</b>		<b>816 - 826</b>
<b>CAP 19 ENVENENAMIENTOS EN PERRO Y GATO Y ANTÍDOTOS</b>		<b>827 - 837</b>
<b>CAP 20 AFECCIONES OCULARES</b>		<b>838 - 848</b>
<b>CAP 21 PROMOTORES DE CRECIMIENTO</b>		<b>849 - 890</b>

## **CAPITULO I. GENERALIDADES**

### **INTRODUCCIÓN**

La definición etimológica de Farmacología puede resultar muy extensa porque existen muchos aspectos de la especialidad que no son de interés para el estudioso de las ciencias médicas, sobre todo, para el clínico que se encuentra con la problemática de utilizar el medicamento adecuado para el tratamiento de una enfermedad específica.

Para comprender el porqué de la farmacología, es necesario conocer sus antecedentes históricos. Aquellos que deseen un conocimiento histórico amplio, pueden acudir a textos afines con el estudio del origen histórico de las ciencias médicas.

### **BREVE HISTORIA DE LA FARMACOLOGIA<sup>1,2</sup>**

Gaddum (1900-1965) en una ocasión escribió que la farmacología se originó en el momento mismo en que el hombre usó por primera vez el extracto de una planta para aliviar los síntomas de enfermedad<sup>1</sup>, si aceptamos esta idea, entonces podemos asegurar que la farmacología se coloca como una de las ciencias más antiguas. Desde sus orígenes, el hombre ha buscado y utilizado sustancias que alivien su dolor, para aligerar la carga de sus dolencias, para elevar su espíritu y para inducirle visiones previas a su existencia y después de la muerte; asimismo, de visiones gloriosas de los dioses<sup>1</sup>.

Antes de entrar al estudio de la farmacología, es necesario un breve resumen histórico de su evolución como ciencia.

Su estudio histórico se divide en tres partes: 1ª, Edad antigua; 2ª, Edad media; y, 3ª Edad moderna.

Se necesitaría mucho espacio y tiempo para estudiar estas tres etapas; pero basta reconocer que la farmacología y la medicina, como ciencias útiles al hombre, nacen y evolucionan juntas a través del tiempo. Dar cuenta detallada de los fracasos, anécdotas y descubrimientos de que la humanidad es testigo durante la evolución de la farmacología y la medicina, sería motivo de un curso especial; por ello, se mencionará un breve bosquejo y se mencionaran los hechos más relevantes.

La medicina en general, se hace necesaria en el momento en que la humanidad entra en conflicto consigo misma y requiere de hombres y animales sanos para el buen éxito de sus campañas guerreras. El vocablo **veterinario** deriva del calificativo que recibían los animales enfermos o de edad avanzada, los que se dedicaban a curar a estos animales se les denominaba veterinario adjetivo que deriva del nombre que recibían los équidos en las épocas de gran población caballar. El medio de la guerra y el transporte era el caballo y posteriormente a los encargados de su salud se les denominaba hipiatras, siendo éste, el inicio un poco rústico de la medicina veterinaria racional. Los romanos son los que por primera vez emiten el calificativo de medicus veterinarius y a la entonces recién nacida medicina veterinaria le dan el nombre de Ars Veterinaria. Sin embargo, la palabra Veterinario encuentra su origen en el vocablo veterini con el que se designaba a los équidos en general.

### **EDAD ANTIGUA**

Sería pretencioso tratar de establecer el momento preciso del origen de la medicina, pero cabe afirmar que empieza a existir por instinto, como se observa

en los animales, los cuales ingieren plantas cuyas cualidades dietéticas son dudosas, pero el efecto de éstas parece ser medicinal. Un ejemplo de esta, es el árnica, la cual es buscada por los animales después de sufrir un golpe o heridas, se ha observado que los chimpancés de Tasmania buscan la planta Vernonia amigdalina. Esta planta es amarga y la consumen cuando sienten trastornos gastrointestinales. Asimismo los monos aulladores, los monos Rhesus y el oso Kodiak buscan plantas que les ayudan resolver sus problemas de salud. Observándose que los monos de Tasmania, después de desayunar, caminan sus buenos 20 minutos para buscar una planta conocida como Aspilia, con la finalidad de desparasitarse. Esta planta contiene un aceite rojo llamado tiarubrina-A que tiene la capacidad de matar parásitos, hongos y virus. Mas recientemente se descubrió que la tiarubrina-A mata las células cancerosas de los tumores sólidos como los que se presentan en el pulmón y en la mama.. También se reporta que en las leyendas de los indios Navajos, los osos aprendieron a escoger plantas de la familia Ligusticum para aliviarse de parásitos, dolores de estómago y de infecciones bacterianas (Newsweek Feb 3, 1992 p47-48). De la medicina instintiva o animal se puede pasar al estudio de aquellos sucesos que son parte de la historia (rodeados del misterio y de las fábulas de la época), cuando el hombre no podía explicar sus descubrimientos los atribuía a causas divinas, para así, mantener su STATUS QUO y esconder su ignorancia. Sin embargo, este método espiritual de explicar la enfermedad y sus tratamientos, dio lugar a un sistema más material debido en parte, al azar y posiblemente a la observación en los animales. De esta manera, se forman las deidades mitológicas como las de ISIS y OSIRIS, que en el seno de la antigua cultura egipcia se les atribuye el origen del arte de curar.

Una de las recopilaciones mas antiguas es el herbario chino Pen Tsao, cuya obra se atribuye al emperador Hennung (2,700 a.c.).

Esculapio fue una de las deidades egipcias cuyo representante mortal en el seno de esta cultura fue un médico llamado IHMHOTEP, que se supone vivió en el año 300 a.c. y representado divinamente por una serpiente que significaba prudencia. Esta serpiente estaba enrollada en una vara y por tal motivo, se le llamaba vara de esculapio, que aún persiste como logotipo de la medicina.

Las primeras prescripciones o recetas médicas escritas son las que se encuentran en el código de Hammurabi (2200 a.c.), monarca babilónico que describe el uso de diversas plantas medicinales, entre ellas, el regaliz que posee propiedades expectorantes y saborisantes. Este código ya distingue entre medicina animal y medicina humana, además de reglamentar castigos para aquellos que hicieran mal uso de los conocimientos médicos.

<https://i1.wp.com/blogs.ugto.mx/enfermeriaenlinea/wp-content/uploads/sites/43/2018/03/imagen-uno.png?w=600&ssl=1>

Egipto fue una cultura que se interesa bastante en la práctica de la medicina, el documento egipcio mas antiguo que menciona un código medicamentoso es el papiro de Kahun (2,000 a.c.), en este se hace una descripción de la medicina veterinaria y de las enfermedades uterinas de la mujer. En el papiro de Ebers (1550 a.c.) se incluye la metodología para la preparación de medicinas y menciona remedios como el aceite de ricino, la escila, el opio y el sulfato de cobre que aún se emplean en la actualidad. Posteriormente en el siglo V a.c. la cultura china

produjo un extenso tratado de 40 volúmenes en la obra **U PEI I TS'ANG CHI CHIEN**.

En los años 460-375 a.c., Hipócrates asienta la medicina sobre bases racionales al redactar su obra **CORPUS HIPOCRATICUS** en la cual funda una terapéutica sencilla basada en aprovechar las fuerzas naturales del organismo, porque sostenía que este encierra en sí mismo la fuente de curación de las enfermedades que los afectaban; recomienda regímenes o dietas alimenticias especiales, ejercicios, masajes, reposo, clima adecuado y algunos medicamentos derivados de la medicina egipcia como el opio, la escila, la raíz de granado, el azufre y el arsénico. Los administraba solo para ayudar a las fuerzas naturales del organismo (Vis Medicatrix Naturae). Esta doctrina le hizo acreedor al calificativo de **PADRE DE LA MEDICINA**, en la cual se hace hincapié en que “sobre todo no dañar” (Primum non nocere).

Las enseñanzas de Hipócrates hacen eco en la medicina veterinaria la cual toma un camino altamente científico. Alcmeone de Crotona (500 a.c.), llevó a cabo las primeras disecciones en animales domésticos, con lo cual contribuye a establecer las bases de la medicina veterinaria que orientan la terapéutica por caminos racionales. En la medicina veterinaria destaca Aristote (384-322 a.c.), quien como filósofo y enciclopedista es considerado el creador de la Zoología y la Anatomía Comparada, haciendo notar que sus conocimientos los adquiere de manera autodidacta al destacar por su dedicación a esta ciencia. Aristote es uno de los primeros en mencionar que el caballo no poseía vesícula biliar, además de que establece los métodos prácticos para determinar su edad.

Por la misma época, un discípulo de Aristote; Teofrasto de Eresos (380-287 a.c.) hizo la primera clasificación de plantas medicinales en la que incluye las recomendaciones terapéuticas para cada una de ellas.

Más tarde Crátevas (124-64 a.c.), médico del Rey Mitridates VI de Ponto, estudio y escribió acerca de venenos y contravenenos. La primera clasificación de medicamentos desde el punto de vista de su acción terapéutica fué hecha por Aulo Cornelio Celso (25 a.c. a 50 d.c), mencionando purgantes, vomitivos, diuréticos, sudoríferos, narcóticos y estimulantes.

El fundador de la materia médica antigua fué Pedanio Dioscorides (40-90 d.c) en su obra de **UNIVERSA MEDICINAE** en la cual menciona hasta 680 plantas medicinales, así como remedios minerales y la manera de emplearlos en medicina. Esta obra fué conservada como texto magisterial hasta el siglo XVIII. Cayo Plinio (23-79 d.c.) escribe la Historia Natural en la que recoge los conocimientos médicos de su época y hace una descripción detallada de las razas. Sin embargo, su obra en sí, se ve desprovista del espíritu filosófico característico de la época y por tal razón, incompleta. Sin embargo, es uno de los que describe por primera vez el efecto de la belladona sobre el ojo.

Galeno (131-201 d.c.) establece una tendencia terapéutica (contraria contrariis curantur) que se ve rodeada de halos místicos por lo complicado de sus recetas. Contribuye bastante al estudio anatómico del hombre y los animales al practicar la medicina de circo donde atiende a los gladiadores y a las bestias salvajes. Por esta razón, Galeno adquiere un amplio conocimiento de la anatomía del hombre y de los animales. Por lo cual, es también considerado uno de los fundadores de la anatomía comparada. Dentro de las aportaciones de Galeno destaca su obra “LA



**HIGIENE”**

Galeno recurre a la observación y a la vivisección para hacer sus estudios sobre la estructura y la función del corazón, pulmón, hígado y sobre todo del cerebro, del cual describe la glándula pineal, los ventrículos cerebrales, el origen y la función de los nervios espinales, del nervio vago y de los ganglios del simpático. Las escuelas galénicas dominan por 1,400 años. En la época de Galeno (131-210 d.C) se utilizó un remedio llamado la Triaca o Teriaca que contenía aproximadamente más de 60 sustancias diferentes entre las que destacan son el opio y carne de serpiente. En esta época se buscaba un remedio universal efectivo para tratar todas las enfermedades y se creía que entre mayor número de sustancias tuviera un preparado más efectivo sería, lo que dio inicio a la polifarmacia.

Después de que el imperio Romano se desploma, todos los escolares emigraron hacia Bizancio, en donde durante el siglo quinto Publius Vegetius recopila un tratado sobre medicina veterinaria, incluyendo muchas recetas para el tratamiento de las enfermedades de los animales de granja.

**EDAD MEDIA**

En esta época, posterior a la caída de Roma, destaca la influencia de la religión, por lo que toda enfermedad se relaciona con lo divino. Al establecerse el dogma por encima de la razón, se provoca un estancamiento en el avance de las ciencias médicas. Es entonces, cuando surgen santos de renombre mundial como San Antonio, San Eloy, San Jorge, Patronos de cultos especiales, o como San Antonio que es el protector de los cerdos y del ganado mayor; además, San Antonio propicia las castraciones y evita las complicaciones del aborto.

A pesar de que las doctrinas de la medicina griega se mantienen vigentes, es posible observar una decadencia en el ejercicio de la medicina como ciencia. En esta época de dogmas y fanatismo religioso, puede mencionarse a Alejandro de Tralles (525-605 d.c.) y Pablo de Egina (625-690 d.c.) que durante el imperio bizantino adquieren renombre como médicos; además de ser recopiladores, a Tralles se le atribuye la introducción del helecho macho como antiparasitario.

Por parte de los árabes en esta época destaca Rhases Abu Berr Mohamed Ib Zacarias o Rhases (850-923 d.c.), quien escribió un tratado de agricultura llamado Ketab Al Fallaha; en el cual 30 capítulos, dedica cuatro al estudio de la higiene y de las enfermedades del carnero, bovino, caballo, asno, mulos y camellos.

No obstante, Avicena (980-1037 d.c.), médico de Bagdad domina esta época como filósofo sabio de la medicina. Basa su medicina en los escritos hipocráticos y galénicos, por lo cual, su obra se inspira en la medicina neoplatónica, en la que incluye una parte dedicada a los animales y en especial al caballo, pero también hace mención de las enfermedades del elefante y del perro. Además, Avicena es conocido como el autor del CANON compuesto de cinco libros; el quinto, dedicado a la materia médica donde describe 760 medicinas, muchas de las cuales todavía se encuentran en uso.

**EDAD MODERNA**

Esta época se inicia con el renacimiento (siglo XVI). En este se rompe con el dogmatismo religioso para dar paso al mundo siempre cambiante de la ciencia, con infinidad de descubrimientos, los cuales; se hacen más evidentes gracias a la ayuda de la fácil difusión de la letra impresa ideada por Gutemberg. Seria larga la lista de autores que intervienen en el avance de la farmacología como ciencia, por

lo que solo se mencionaran cronológicamente, los más importantes y sus obras relevantes.

### **SIGLO XVI**

- 1.- Paracelso (1493-1541). Se opone a las doctrinas galénicas; basa sus ideas en la observación y la experimentación; hace uso de sustancias químicas en el tratamiento de las enfermedades.
- 2.- Jean Fernel (1497-1558) se convierte en el padre de la fisiología al publicar en 1554 por primera vez su obra titulada "Physiologia"
- 3.- Leonardo Fuchs (1501-1566). Alemán que describe las plantas medicinales.
- 4.- Valerius Cordus (1515-1544). Alemán que describe el dispensatorium, considerado como la primera farmacopea. Que gracias al desarrollo de la imprenta por Guttemberg logra una amplia difusión.

### **SIGLO XVII**

- 1.- Robert Talbot (1642-1681) y Thomas Sydenham (1642-1689). Introducen la quina para combatir el paludismo.
- 2.- Thomas Dover (1660-1742) y Thomas de Quincey (1785-1859). Realizan un trabajo exhaustivo sobre el opio.
- 3.- Adrian Helvetius (1661-1681). Holandés que inicia el uso de la ipecacuana para el tratamiento de la disentería.
- 4.- Samuel Dale en 1693 utilizó por primera vez el término farmacología en su obra "Pharmacología seu manuductio ad materiam medicam"
- 5.- Gherard Van Swieten (1700-1772). Estudia las propiedades del mercurio.
- 6.- William Withering (1741-1799). Estudia la digital.

### **SIGLO XIX**

Época en que se establece la farmacología como ciencia. En 1849 se establece la primera cátedra de farmacología en la Universidad de Dorpart, Rusia con Rudolph Bucheim como primer titular de la materia.

- 1.- Francois Magendie (1783-1855). Fundamenta y establece la farmacología como ciencia experimental.
- 2.- Sertuner (1784-1841). Aisla la morfina como uno de los principales alcaloides del opio.
- 3.- Pierre Joseph Pelletier (1788-1842). Aisla la estricnina en 1818.
- 4.- J.V.Caventou (1795-1877). Aisla la quinina en 1820.
- 5.- Friedrich Wholer (1800-1882). Sintetiza la urea en 1818.
- 6.- Horace Wells (1815-1848), W.T.H.Morton (1819-1868), C.T.Jackson (1805-1880) y C.W. Long (1815-1878). Descubren la anestesia por inhalación.
- 7.- Alexander Wood (1817-1882). Propicia la inyección parenteral de sustancias medicamentosas al inventar la aguja hipodérmica hueca en 1853.
- 8.- Oswald Schmiedeberg (1834-1921). Continúa la obra de Bucheim.
- 9.- Claude Bernard. Estudia las propiedades farmacológicas del curare, la estricinina, la nicotina, los alcaloides del opio, los anestésicos generales y el cloral.

### **SIGLO XX**

- 1.- Jhon J. Abel (1900). Aisla la adrenalina.
- 2.- Paul Ehrlich (1910). Obtiene el salvarsan o arsfenamina para combatir la sífilis.
- 3.- Banting y Best (1921). Aislan la insulina.
- 4.- Jhon J. Abel (1926). Obtiene la insulina pura.

5.- Alexander Fleming (1929). Descubre las propiedades antibióticas de la penicilina.

6.- Gehrard Doghmac (1935). Inicia la época de la quimioterapia con el empleo de las sulfas como agentes antibacterianos.

### **DESARROLLO DE LA FARMACOLOGIA EN MEXICO**

En México la primera escuela de veterinaria se fundó por decreto el 17 de agosto de 1853 y el primero en impartir cursos de farmacología fué el doctor Eugenio Bergeyre con los primeros alumnos de veterinaria en 1873, y asimismo, el doctor Ignacio Alvarado fue el primer profesor de Anatomía y Fisiología en la primera Escuela de Medicina Veterinaria establecida en México. Después de esta fecha, el desarrollo de las ciencias veterinarias ha sido constante. No se puede terminar el bosquejo histórico sin antes dar vida y mención a la obra docente de académicos tales como el Doctor Mercado, el Doctor Miguel Huerta (Q.E.P.D.), Samuel Baldwin (QEPD) y Leon Dousset, que fueron conocidos de muchos veterinarios de nuestra época y que les tocó la tarea de educarnos sobre todo a aquellos que en la actualidad son titulares de las materias de farmacología y fisiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia más antigua del continente americano<sup>3</sup>.

El primer doctorado en farmacología en Mexico lo es el Dr Victor O. Fuentes Hernandez; uno de los becarios del programa de mejoramiento del profesorado implementado por el Dr Pablo Zierold Reyes en la FMVZ UNAM, El Dr. Victor O. Fuentes escribió y editó en Mexico el primer libro de texto de Farmacologia Veterinaria, texto que sirvió de guía inclusive para los actuales profesores de esta área. Posteriormente el Dr. Fuentes realiza estancias posdoctorales una en el área de Farmacologia y otra en el área de Fisiologia de la reproducción. Hasta la fecha en el área de farmacología en nuestro país México no se han generado estudiosos o especialistas en el área, son especializados en otras áreas de la ciencias médicas mas no poseen estudios de posgrado específicamente en farmacología sobre todo veterinaria.

Actualmente, los descubrimientos en medicina han sido cada vez mas numerosos, lo cual a dado lugar a la especialización por campos definidos. Por ejemplo, equipos de investigadores se dedican al estudio de nuevas fuentes de antibióticos; otros se dedican al estudio únicamente de los antiparasitarios. Esto se debe al inmenso número de investigadores que a todo lo largo del mundo persiguen descubrimientos nuevos y más eficaces para el tratamiento de las enfermedades en el hombre y en los animales, lo cual se hará evidente al avanzar en nuestro estudio de la farmacología.

### **DOCTRINAS MEDICAS**

Es innegable que las ciencias médicas experimentan las influencias de la historia, la que marca épocas de gloria, de libertad, de esclavitud, de dogmatismo fanático y por último, de libertad de pensamiento. Durante el proceso evolutivo de la sociedad, la medicina se debate entre los diferentes sistemas médicos que a pesar de que fueron producto de épocas pasadas muchos prevalecen a la fecha. Entre estos están: la alopátia, la cual surge en el siglo XVIII y consiste en un tratamiento heroico que provoca efectos violentos en los enfermos; efectos contrarios a los causados por la enfermedad, por purgantes, vomitivos y sangrías. Si el paciente muere, muere curado.

La **homeopatía**, fundada a finales del siglo XVIII se rige por dos principios: 1) Los síntomas de la enfermedad deben ser tratados con medicamentos que producen los mismos efectos (*similia similibus curantur*); 2) la potencia de los medicamentos aumenta al ingerirse diluidos. La homeopatía como ciencia presenta resultados terapéuticos que la farmacología no puede explicar y que en muchas ocasiones, al autor le han dado la oportunidad de curar caballos y perros que fueran desahuciados por médicos veterinarios especialistas de la especie correspondiente.

El **nihilismo terapéutico** fundado a principios del siglo XIX niega la administración de medicamentos. Esta doctrina médica fue benéfica porque desechó todos los medicamentos antiguos y permitió empezar con ideas nuevas.

La **terapéutica científica racional** se inició a mediados del siglo XIX, tiempo después de fundada la farmacología como ciencia. Basa sus criterios en la experimentación y en el raciocinio científicos.

Para todos los médicos que adquirieron sus conocimientos en el seno de la Universidad, es dable escoger entre los sistemas médicos existentes para ejercer su profesión. Es evidente que se afiliara a una de estas doctrinas de acuerdo con el impacto que sufrieron sus neuronas con el proceso educativo informativo, al cual se sujeta el estudiante durante su vida académica, sin embargo, siempre será preferible que se inclinen a favor de la terapéutica racional.

Es una recomendación para el estudiante, que domine la esencia de una ciencia médica y que utilice las otras, como complemento para la resolución de sus problemas médicos clínicos.

Asimismo, es importante que los maestros que imparten esta cátedra (FARMACOLOGÍA), se dediquen primero a lograr los objetivos de la misma en forma concisa y precisa, y si les apasiona la acupuntura o la homeopatía, ofrecer cursos especializados en los cuales desahoguen sus entusiasmos por las terapias tradicionales o naturistas. Es una desgracia académica que algunos de los maestros de Farmacología que dominan algunas de estas medicinas alternativas, no figuran en el ámbito nacional y menos en el internacional como líderes de las mismas y desprecian la academia por preferir caer en las manos deshonestas del comercialismo monetario impulsado por las empresas farmacéuticas transnacionales.

## **FARMÁCOS HÍBRIDOS (FH)**

La resistencia a los antibióticos por gérmenes que no sucumben al efecto de los fármacos, hace necesario establecer estrategias nuevas. Una de las que están haciéndose presentes; son los fármacos híbridos. doi: [10.2174/1568026616666160927155251](https://doi.org/10.2174/1568026616666160927155251)

Esta consiste en combinar dos o más fármacos (hibridación) uniendolos para formar una sola molécula. La hibridización da como resultado una sinergia efectiva, sobre todo contra microbios resistentes. Los fármacos híbridos presentan solo un perfil farmacocinéticos superior a la terapia combinada. Se absorben, distribuyen, se metabolizan y se excretan en una sola fase. Los FH no se conjugan con las proteínas plasmáticas en forma competitiva, como lo hacen los

medicamentos normales. Los FH pueden ofrecer ventajas como las que ofrece la terapia combinada, inclusive mejor.

Los FH pueden inclusive eradicar el biofilm que como defensa, producen las bacterias y los hongos.

Lo FH combinan antibióticos contra microbios, contra células cancerígenas, contra parásitos, etc. Este campo de los FH es excitante abre nuevas fronteras en beneficio del hombre, animales, insectos y plantas de nuestro planeta.

El antibiótico híbrido es una construcción sintética de dos o más farmacóforos que pertenecen a agentes conocidos que producen un efecto antimicrobiano conocido. El resultado de esta síntesis de híbridos, producen antibióticos híbridos con efecto doble; antibióticos quiméricos, antibióticos multivalentes/divalentes; ó conjugados de antibióticos **doi:** [10.1128/CMR.00077-17](https://doi.org/10.1128/CMR.00077-17).

Las quinolonas representan un grupo precursor para la formación de FH  
Rifampicina con quinolona es un FH que puede penetrar los biofilm además de poseer un efecto bactericida de larga duración contra *S aureus*

Oxazolidinone y fluoroquinolone FH con el objetivo de atacar a *Clostridium difficile*  
Fluoroquinolona con tobramicina

Ciprofoxacina azide con neomicina

Tetraciclina con fluoroquinolona

Ciprofloxacin con miconazole

Fluoroquinolona con isatin un FH para mejorar la acción contra tuberculosis

## **NANOMEDICINA**

La nanomedicina es una ciencia innovadora aplicable al cuidado de la salud del hombre y de los animales. En esta se utiliza la nanotecnología, utilizando partículas con un límite de tamaño (10 a 100 nm). **doi:** [10.3389/fchem.2018.00360](https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360)

Lo interesante es que el tamaño se encuentra al nivel de muchos de los mecanismos biológicos del organismo, inclusive más pequeña que el tamaño de algunos virus.

La nanomedicina se torna importante para todos los campos de la medicina, como el diagnóstico, la imagenología médica, la nanoterapéutica, las vacunas y la medicina regenerativa.

Algunas de sus aplicaciones se discuten en el capítulo de quimioterapia y antivirales.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Crossland, J. En: Lewis Pharmacology, Fifth Ed. Churchill Livingstone (1990).
2. - Singer, C. and Underwood, E. A. A Short History of Medicine, Oxford University Press (1962)
- 3.- Valenzuela Ramirez, M.: El establecimiento de la primera Escuela de Agricultura y Veterinaria en México. Sus antecedentes y primera etapa de vida. Veterinaria (Mex).
- 4.- Davies.L.E. Veterinary Pharmacology. An introduction to the discipline. En: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th. Edition Ed. H. R. Adams. Iowa State University Press. 1995.

CONTINUA

## CAP 2 FARMACOCINETICA CONCEPTOS BÁSICOS

Para estudiar conceptos más profundos, consultar textos con información más extensa como Small Animal Clinical Pharmacology London, 2007

Este capítulo permitirá ejercer la terapia científica racional haciendo hincapié en los siguientes puntos:

Escoger la dosis correcta de los medicamentos

Escoger el medicamento correcto

Hacer las indicaciones terapéuticas correctas

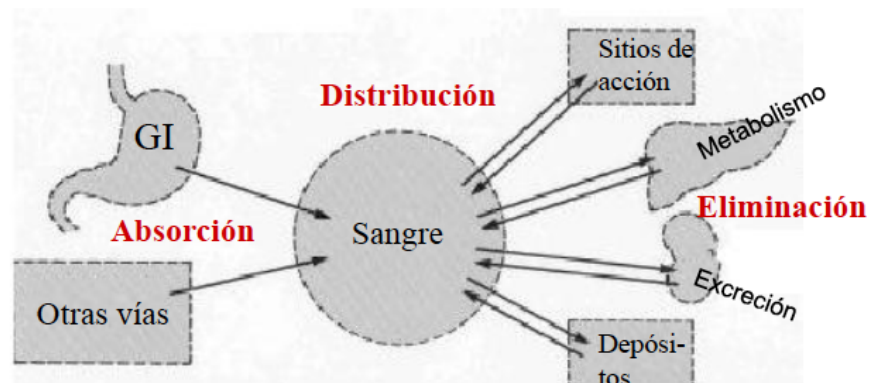
Medicar al paciente correctamente

Medicar al paciente en tiempo y forma

Esta rama de la farmacología es la más importante porque estudia los factores que determinan la magnitud y la duración de los efectos producidos por los medicamentos, nos responde las preguntas ¿cómo se absorben los medicamentos?, ¿Hacia dónde se dirigen los medicamentos en el organismo animal?, ¿Cómo llegan al sitio de acción?, ¿Cómo terminan su efecto los medicamentos? Y ¿cómo son expulsados del organismo animal?. Las partes de la farmacocinética son: absorción, distribución, biotransformación y eliminación.<sup>17,18,19</sup>

La concentración del fármaco depende de cinco procesos:

- Liberación
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Eliminación

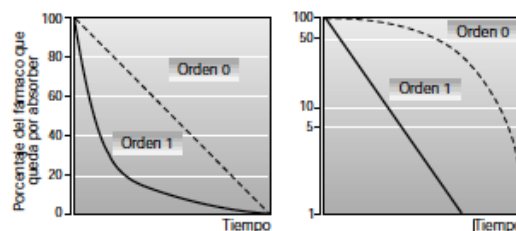


Existen tres tipos de cinética en el LADME:

- Orden cero: la velocidad es constante en todo el proceso.
- Orden uno: procesos pasivos. La velocidad depende de la concentración.

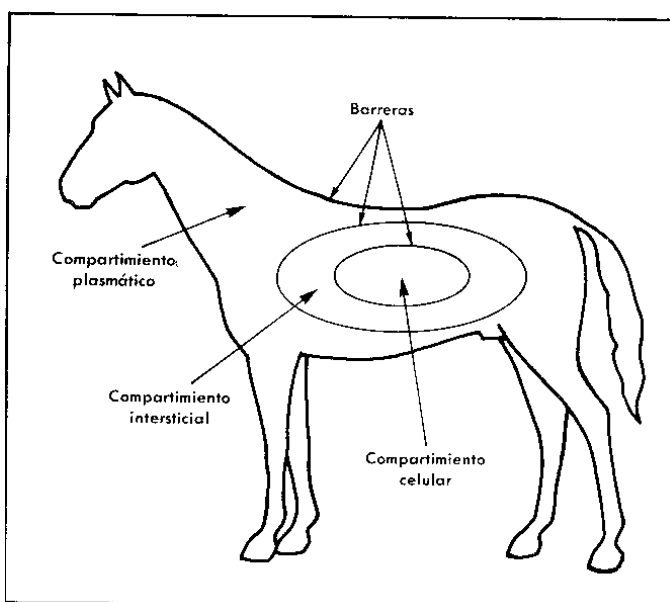
- Orden mixto o de Michaelis-Menten: procesos activos.

COMO PODEMOS OBSERVAR EN LAS SIGUIENTES FIGURAS IZQ NUMÉRICA DER LOG



## ABSORCIÓN DE MEDICAMENTOS

Los medicamentos son sustancias extrañas al organismo. Para producir su efecto deben penetrar y distribuirse en el interior del ser vivo; penetración que ocurre al atravesar por lo menos una barrera celular orgánica. Para comprender el concepto de barrera orgánica, dividiremos al organismo animal en tres compartimientos hipotéticos, como se observa en la figura:



En esta figura se hace obvia la existencia de barreras de complejidad variada. Pueden ser barreras simples como las del

epitelio del tubo digestivo, o muy complejas como la piel. Al atravesar estas barreras los medicamentos tienden a establecer un equilibrio que en los seres vivos no se establece porque el medicamento sufre diferentes procesos biológicos desde el momento mismo en que entra al organismo (biotransformación, excreción, etc.).

Si consideramos tres compartimientos, de acuerdo a la velocidad con que el fármaco los alcanza y abandona:

- En el compartimiento central se incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas y SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).
- El compartimiento periférico superficial formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.
- El compartimiento periférico es más profundo el cual incluye los depósitos

tisulares a los que el fármaco se puede unir más fuertemente y de los que, por tanto, se libera con mayor lentitud

La distribución de un fármaco se considera monocompartimental cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimiento central. En el modelo de distribución bicompartimental, los fármacos administrados por vía intravenosa difunden con rapidez al compartimiento central y con más lentitud al compartimiento periférico. Los fármacos con distribución tricompartmental se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud (figs. 4-9 y 4-10). La mayor parte de los fármacos se adaptan a un modelo bicompartimental, pero en algunos la distribución a los tejidos es tan pequeña que sólo se aprecia por vía intravenosa y no por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente, como si fueran monocompartimentales (p. ej., aminoglucósidos o teofilina).

En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos. En el modelo bicompartimental, también se observa este paralelismo cuando el efecto es consecuencia de su acción en el compartimiento central; pero, cuando se produce en el compartimiento periférico, hay disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales y las todavía bajas concentraciones tisulares, volviendo a ser paralelos cuando se alcanza el equilibrio entre ambos compartimientos, es decir, en la fase posdistributiva.

En el modelo tricompartmental, cuando el efecto tiene lugar en el compartimiento periférico profundo, el efecto máximo tardará en aparecer y desaparecerá también más de lo que indican las concentraciones plasmáticas

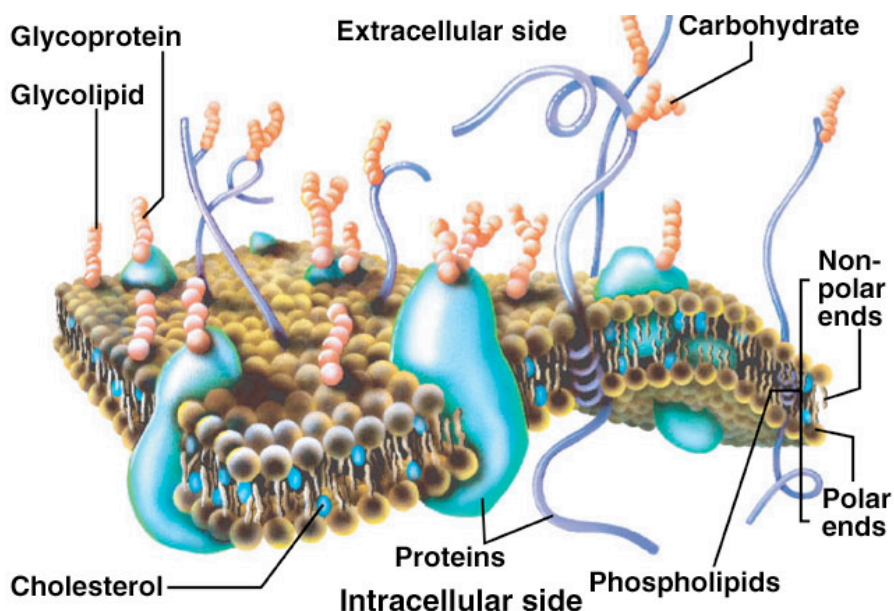
Para que los medicamentos pasen las barreras biológicas deben atravesar las células que las forman. Estas se encuentran limitadas por una membrana muy delicada que proporciona un límite funcional entre las células adyacentes y los líquidos que las bañan. En el estado vivo, la membrana tiene un grosor que llega a los 9 o 10 nm. Las membranas plasmáticas de células adyacentes están separadas por una sustancia gelatinosa que no impide el paso de nutrientes, excepto las moléculas proteicas grandes. En algunas regiones este espacio puede tener hasta 50 nm de ancho; en otros el espacio es inexistente formando el complejo funcional que parece servir a dos propósitos: Ayuda a unir las células entre sí y evita el paso directo de sustancias del líquido extracelular hacia los vasos o conductos finos que pasan por el espacio intercelular (p.ej., conductos biliares).

Los estudios sobre la estructura de la membrana se han realizado con eritrocitos y su composición no es necesariamente aplicable a todas las células eucarióticas. La membrana plasmática de los eritrocitos está formada por proteínas (60% de su peso seco), colesterol (9%) y varios fosfolípidos entre los que se incluyen la esfingomielina, la fosfatidilcolina (lecitina), la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina. Las membranas de otras células contienen concentraciones diferentes, por ejemplo, las hepáticas contienen más colesterol (13%) con cantidades casi nulas de fosfatidilserina y de fosfatidiletanolamina. Esto se puede



CONTINUA

apreciar en la siguiente figura:



La complejidad de la membrana es una imagen de varias funciones que realiza. Los procesos que permiten, promueven y dirigen el flujo de moléculas e iones a través de las membranas, representan las actividades farmacológicas fundamentales. Los medicamentos y sus metabolitos entran y salen de los tejidos utilizando los sistemas de transporte que la membrana celular emplea para realizar sus funciones normales.

### PROPIEDADES DE LOS MEDICAMENTOS.

Cada medicamento posee propiedades fisicoquímicas propias, entre éstas se pueden mencionar: el tamaño y la forma de la molécula, su solubilidad en lípidos y el grado de ionización.

La mayoría de los medicamentos atraviesan las membranas celulares en forma no-ionizada. El que un medicamento se encuentre ionizado o no-ionizado depende de los siguientes factores: que el medicamento sea un ácido o una base; el Pka del medicamento y el pH del ambiente en el cual se encuentra localizado el medicamento.

El Pka de los medicamentos es una representación matemática de la capacidad de los medicamentos para ionizarse, es decir, su capacidad para donar  $H^+$ , tiene relación con el hecho de que sean ácidos o bases fuertes o débiles.

Los medicamentos ácidos tienen la capacidad de donar iones  $H^+$ , y esta habilidad para donar iones  $H^+$  es cuantificada por el término PKa. Mientras el PKa sea más bajo el medicamento será más ácido, y mientras mayor sea el PKa será entonces menos ácido.

Los medicamentos básicos o alcalinos, tienen la capacidad de aceptar iones  $H^+$ . Mientras mayor sea su PKa, será más alcalino, si el PKa es muy bajo entonces representa a una base débil. Los medicamentos ácidos se concentran en el lado más básico de la membrana; los medicamentos básicos se concentran en el lado

CONTINUA

mas ácido de la membrana. Entonces los medicamentos básicos penetran mas fácilmente que los medicamentos ácidos. Los medicamentos muy liposolubles, con baja conjugación a las proteínas plasmáticas y no ionizados pasan todas las barreras orgánicas con facilidad.

Cuando expresamos el pH del ambiente expresamos la concentración de  $H^+$ , lo cual combinado con las propiedades fisicoquímicas del medicamento, determinan la velocidad de paso de éste a través de las membranas biológicas. Si el medicamento se encuentra en el estómago o en el intestino delgado la acidez o alcalinidad del medio combinado con el pKa del medicamento serán los determinantes de la absorción del medicamento.

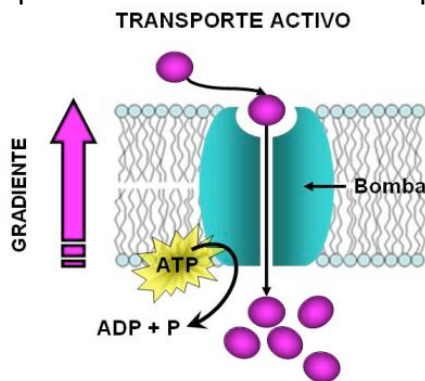
Con el fin de concretar podemos dar los siguientes lineamientos: las proporciones relativas entre medicamentos ionizados / no - ionizados representa uno de los factores más importantes en los procesos de absorción. En consecuencia, los medicamentos para su absorción o su excreción se sujetarán a los gradientes de concentración, es decir, de más a menor concentración; esta consecuencia cinética no está gobernada por una situación de movimiento del todo o de nada sino que solo gobierna la velocidad del movimiento a través de las barreras biológicas. Sólo debe mencionarse la excepción relacionada con las diferencias de solubilidad en lípidos propiedad que puede alterar las velocidades de transporte.

## EL PASO DE LAS MOLECULAS POR LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

A continuación, daremos una breve reseña de estos procesos.

### TRANSPORTE ACTIVO

Este sistema de transporte se realiza, inclusive, contra corriente; es decir contra el gradiente de concentración. Además de que este sistema de transporte es: selectivo; está mediado por sistemas enzimáticos de transporte; requiere un gasto de energía; puede inhibirse por bajas temperaturas corporales y venenos metabólicos. Asimismo puede inhibirse por compuestos de similitud química y puede llegar a un punto de saturación con la presencia de cantidades excesivas



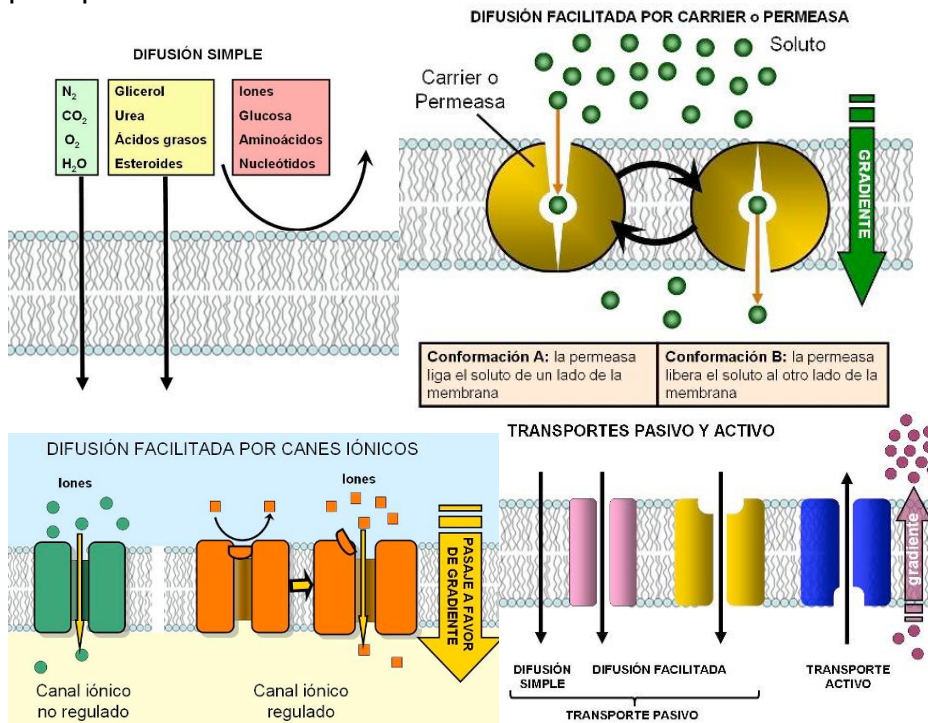
de medicamento.

### TRANSPORTE PASIVO

Este representa un proceso de paso de las sustancias hacia el interior de la célula que se puede realizar en dos formas:

- 1.- La filtración de las sustancias a través de los poros existentes en las membranas celulares y
- 2.-Permitiendo que las sustancias por absorber, se disuelvan en la membrana

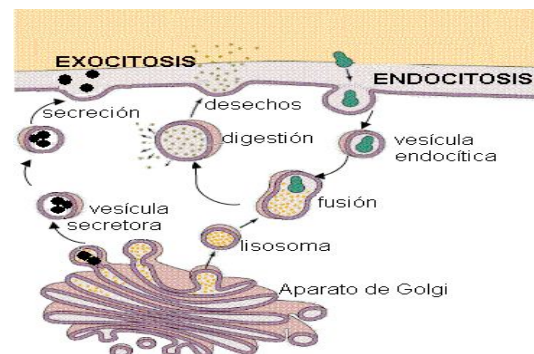
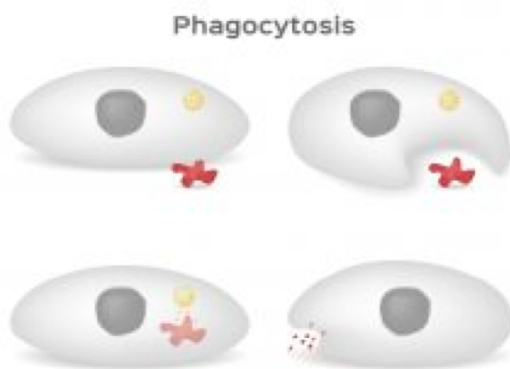
debido a que esta tiene un alto contenido de lípidos en su estructura. Esta particularidad permite que la mayoría de los medicamentos utilicen esta forma de transporte hacia el interior de las células que afectan. Entonces los medicamentos se disuelven en la matriz lipídica de la superficie externa de la membrana y se transportan hacia la cara interna donde son liberados hacia el seno del protoplasma celular.



En este sistema de transporte la velocidad es proporcional a la concentración; a la liposolubilidad de los medicamentos, o a la facilidad con que estos se disuelven en la membrana. Asimismo, influyen el grado de ionización de los medicamentos y la proporción de medicamento ionizado/no-ionizado. En algunos casos existe una afinidad especial del medicamento por un tejido y esto facilita su absorción pasiva.

### FAGOCITOSIS

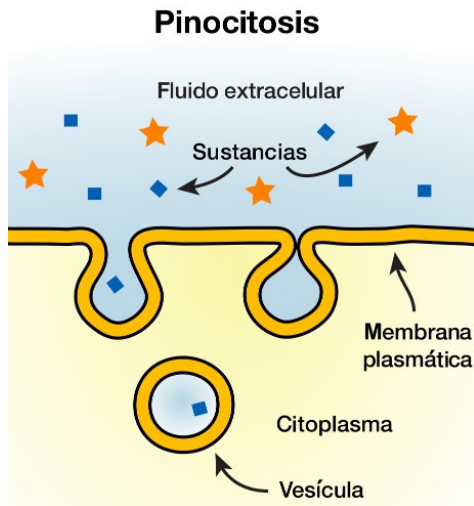
En este sistema de transporte las partículas SON



llevadas al interior de la célula en una vesícula, ésta vierte su contenido.

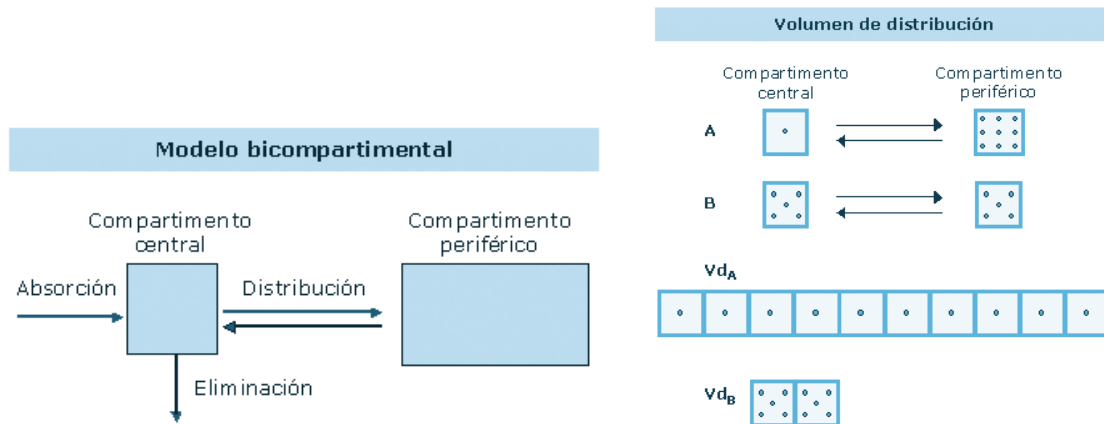
## PINOCITOSIS

En esta modalidad las células engloban soluciones y las llevan hacia el interior de su soma celular.



## DISTRIBUCION DE LOS MEDICAMENTOS

El estudio de esta parte de la farmacocinética contesta las preguntas: ¿hacia dónde se dirige el medicamento en el organismo animal?, ¿Con que facilidad llega al sitio deseado?.



El médico veterinario se enfrenta a una amplia variedad de especies con diferencias fisiológicas en cuanto al metabolismo y excreción de los medicamentos. Sin embargo, el grado de distribución de los medicamentos en el

CONTINUA

organismo vivo depende de tres factores importantes:

1. Velocidad de absorción.
2. Capacidad de distribución tisular.
3. Constante de eliminación tisular y plasmática realizada por los procesos metabólicos y excretorios.

Al graficar el nivel plasmático de los medicamentos contra el tiempo, la curva resultante presenta tendencias que van en función directa con los tres factores mencionados. Vea los ejemplos de la siguiente figura.

Una vez absorbidos los medicamentos, se distribuyen por todo el compartimiento plasmático de donde son distribuidos a otros tejidos (eritrocitos, músculos, cerebro, lípidos), en proporción directa a la irrigación sanguínea y a la capacidad de los medicamentos para penetrar en ellos.

La irrigación sanguínea constituye un factor importante en la distribución de los medicamentos. En ocasiones, el medicamento mismo puede influenciar la velocidad del flujo a diferentes tejidos orgánicos; entre estos la serotonina (5HT) produce vasoconstricción en todos los tejidos, excepto en el muscular; por otro lado, la adrenalina produce vasoconstricción del tubo digestivo y del riñón; sin embargo, la adrenalina produce vasodilatación en el músculo esquelético. La capacidad tisular de penetración del medicamento también depende de su solubilidad en lípidos. Recuérdese que debe atravesar las membranas celulares. Mientras más solubles sean en lípidos, más fácil atravesará la barrera celular, cabe hacer notar que si los medicamentos poseen afinidad con los lípidos, como los barbitúricos, deberán acumularse en los tejidos grasos.

La distribución de los medicamentos también es influida por el gradiente de concentración. Obvio es deducir, que el gradiente de concentración aumenta si el medicamento se fija o combina con los tejidos.

En general, los medicamentos se equilibran primero con los tejidos más irrigados, y es obvio que la concentración en tejidos con poca irrigación sanguínea necesitará más tiempo. En algunos casos, la penetración de medicamentos está limitada por barreras biológicas especializadas (barrera cerebral, barrera placentaria), las cuales son sistemas de protección que impiden el paso de sustancias ionizadas.

En realidad, la distribución de los medicamentos no es más que la expresión activa de leyes biológicas fisicoquímicas que ayudan a entender como el organismo animal se mantiene en equilibrio dinámico con el medio externo e interno y explica porque las moléculas medicamentosas se mueven continuamente del plasma a los tejidos y viceversa, influidos por los factores mencionados.

Cuando el médico veterinario utiliza el mismo fármaco en diferentes especies, debe ajustar la posología de acuerdo a la especie tratada. No es posible administrar la misma dosis de tiopental anestésico a un perro, a un caballo o inclusive a un conejo. Esto se debe a que las diferentes especies animales poseen distintas capacidades de absorción distribución y excreción de los medicamentos. Estos parámetros pueden calcularse mediante modelos farmacocinéticos muy simples que permiten estimar el nivel plasmático de un medicamento y relacionarlo con el tiempo que permanece en el organismo del animal. Dichas estimaciones no pueden considerarse definitivas ni exactas porque los factores biológicos que

CONTINUA

intervienen en la disposición orgánica de un medicamento son muy variados y complejos.

### VIDA BIOLÓGICA

En los modelos farmacocinéticos usados para calcular la vida media biológica (T<sub>1/2</sub> ó Hemicresis, semivida) de un medicamento, se utiliza el concepto compartimiento, el cual se define como el volumen donde el medicamento se distribuye con uniformidad, es decir, se le considera como en estado de dispersión homogénea.

En el modelo de un compartimiento, el medicamento absorbido se distribuye de manera uniforme por todo el espacio de un organismo animal. Si se supone que la velocidad de excreción es proporcional a la cantidad presente, entonces la velocidad de disminución en una concentración del medicamento se expresa como sigue:

$$\frac{dX}{dT} = -K(X)$$

donde: X = concentración del medicamento

K = constante de la eliminación total

K = K<sub>e</sub> + K<sub>m</sub>

K<sub>e</sub> = constante de velocidad de excreción

K<sub>m</sub> = constante de velocidad de metabolismo

Si se deriva la ecuación tendremos:

$$K_p = X_{pe} \frac{kt}{I}$$

otra alternativa sería:

$$X_p = X_0 e^{-kt}$$

Donde:

X<sub>p</sub> = concentración en el compartimiento en tiempo t

X<sub>0</sub> = concentración en el momento 0

Si se grafica la concentración logarítmica del medicamento, o sea log.X<sub>p</sub> contra el tiempo, la resultante será lineal y permitirá determinar el valor de K al calcular la pendiente. Al calcular la pendiente, se podrá determinar a simple vista la vida media del medicamento o T<sub>1/2</sub> (HEMICRESIS), valor que expresa el tiempo necesario para que el medicamento disminuya su concentración a la mitad del valor inicial. La vida media biológica de los medicamentos también se calcula con la siguiente expresión:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

El conocimiento de la vida media de los medicamentos permite calcular la duración del efecto medicamentoso, y así mismo, orienta a determinar la frecuencia y el tiempo necesarios que ha de transcurrir entre cada dosis de refuerzo, para mantener los niveles terapéuticos del medicamento. Se necesitan por lo menos de 5 a 7 vidas medias para lograr un estado de equilibrio, de ahí en adelante el cambio en la dosis o el intervalo de aplicación afectan muy poco el estado de equilibrio del medicamento.

### **VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN APARENTE.**

Este se define como el volumen de líquido necesario para contener la cantidad de medicamento en el organismo si el medicamento se encuentra distribuido de manera uniforme y la concentración en ese líquido sea igual a la concentración en el plasma.

Este representa una medida de la capacidad de los medicamentos para distribuirse en los diferentes compartimientos orgánicos utilizando como vehículo el agua corporal.

Se calcula y se extrapola de la gráfica de la figura anterior hacia cero para encontrar la concentración del medicamento a cero horas, de donde el volumen de distribución aparente puede determinarse como sigue:

$$V_d = \frac{\text{cantidad administrada}}{\text{concentración plasmática a cero horas}}$$

Esta última ecuación expresa el volumen de distribución aparente en litros, lo que da una idea de la localización aparente del medicamento, aunque en realidad no dice con certeza donde está. Si la concentración plasmática es baja, el volumen de distribución es alto; esto implica que el medicamento está distribuido por todo el organismo o que se encuentra depositado en sitios específicos en los diferentes compartimientos del animal medicado. Si por el contrario, la concentración plasmática del fármaco es elevada, el volumen de distribución es bajo, lo cual significa que el fármaco está confinado al plasma y le es imposible llegar a los demás tejidos del organismo animal.

Si la concentración de los medicamentos es igual en el plasma y en el resto del organismo entonces  $V_d = 1 \text{ L/Kg}$ .

Entonces los valores más importantes de  $V_d$  desde el punto de vista clínico serían: Cuando el valor de  $V_d < 1 \text{ l/Kg}$  entonces el medicamento tiende a permanecer en el plasma.

Cuando el valor de  $V_d$  se encuentra cerca de  $1 \text{ l/kg}$  entonces el medicamento es de distribución amplia de tal manera que la concentración en los tejidos y en el plasma tienden a ser iguales.

Cuando el  $V_d > 1 \text{ l/kg}$  entonces el medicamento tiene una distribución muy amplia en los tejidos, de tal manera que la concentración en los tejidos será mayor que la del plasma.

Este modelo de compartimiento es muy simple y da una idea de los métodos empleados para establecer la vida media biológica de los medicamentos. En la actualidad, se utilizan modelos matemáticos de dos compartimientos donde el

## CONTINUA

medicamento es absorbido y rápidamente distribuido a un compartimiento periférico.

Los interesados en las matemáticas farmacocinéticas deben consultar textos de la especialidad.

## REDISTRIBUCION

Este término se refiere al movimiento de los medicamentos desde los sitios activos donde ejerce su efecto hacia los sitios en donde se puede almacenar. Es decir, es una forma de terminar el efecto del medicamento sustrayéndolo del sitio donde lo produce.

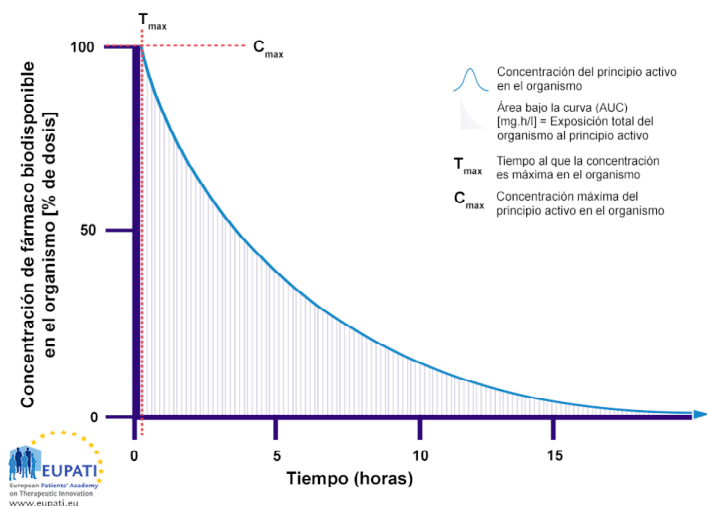
Asimismo puede salir de su sitio de almacenamiento pudiendo o no llegar a sus sitios activos en concentraciones lo suficientemente elevadas para dar lugar a un efecto.

Ahora bien, si los sitios de almacén tales como la grasa y el músculo se encuentran saturados, la administración de una segunda dosis puede dar lugar a un efecto exagerado o de duración prolongada. Esta es una experiencia observada por el autor con los anestésicos de duración ultracorta tales como el pentotal, el cual en una segunda dosis, puede producir una anestesia similar en duración a la producida con pentobarbital.

## BIODISPONIBILIDAD (F)

Este término describe la fracción de medicamento que entra intacto a la circulación sistémica desde el sitio de administración. Representa la fracción que fue absorbida. Por ejemplo la biodisponibilidad de una dosis intravenosa es de 100% o con un valor de 1. Las vías de administración diferentes a la IV presentaran un valor de biodisponibilidad <1. Cuando se conoce la F su importancia aumenta sobre todo cuando se medican a los animales por la vía oral.

### Biodisponibilidad intravenosa



Porcentaje de sustancia activa en el organismo o biodisponibilidad, tras inyección



directa en el flujo sanguíneo, estudiada a lo largo de un periodo de 15 horas. El área bajo la curva (ABC) está sombreada.  $T_{m\acute{a}x}$  es el momento en el que se halla en el flujo sanguíneo la concentración máxima del fármaco, mientras que  $C_{m\acute{a}x}$  es la concentración máxima del fármaco que se halla en sangre.

### **BIOEQUIVALENCIA**

La bioequivalencia término usado en farmacocinética; que describe la relación química entre dos preparados del mismo fármaco en la misma forma de dosificación que presentan una biodisponibilidad similar.

La biodisponibilidad relativa no se usa únicamente para comparar diferentes fórmulas, sino también cuando se desea comparar dos comprimidos (u otros fármacos con la misma fórmula) de diferentes laboratorios farmacéuticos con la misma sustancia activa. El comprimido del laboratorio A es un fármaco genérico que se compara con el comprimido de referencia del laboratorio B (fármaco de marca). Para verificar si el comprimido A es bioequivalente al compararlo con el comprimido B, se contrastan las tasas de biodisponibilidad de ambos.

Para que un medicamento genérico cumpla con el acuerdo internacional que regula su producción, debe tener 20% de tolerancia en biodisponibilidad, aunque varía según algunos autores y también dependiendo de las condiciones que establezca cada nación

### **ELIMINACION DE LOS MEDICAMENTOS.**

Los seres vivos son entes dinámicos y dentro de su homeostasis un medicamento es una sustancia extraña que es importante sacarla de su sistema.

Los medicamentos, una vez absorbidos, se consideran sustancias extrañas y el organismo animal procede a eliminarlos. Para lograrlo, los expone simultáneamente a dos procesos biológicos muy importantes:

1. Biotransformación o metabolismo, acción biológica que se puede definir como cualquier alteración de la molécula del medicamento por las células de un ser vivo. Es decir, donde el organismo metaboliza el fármaco mediante procesos bioquímicos que se llevan a cabo de preferencia en el hígado, aunque el riñón y tubo digestivo posean buena capacidad para la biotransformación de los medicamentos.

2. Excreción, proceso que afecta al medicamento mismo o a sus metabolitos. Los órganos y sistemas que excretan los fármacos son el riñón principalmente, intestino, piel, pulmones, glándula mamaria y glándulas salivales.

La capacidad de los tejidos adiposo, hepático y renal para asimilar y fijar los medicamentos, disminuye la concentración de éstos en el plasma. La velocidad con que estos tejidos asimilen el fármaco dependerá de su capacidad de fijación o unión a las proteínas plasmáticas y de su velocidad de asimilación tisular. Esta asimilación medicamentosa determina la vida media biológica del fármaco después de que los procesos de absorción y distribución se han completado. Sin embargo, la vida media del fármaco es tan sólo una aproximación en cuanto al

## CONTINUA

tiempo en que este produce su efecto.

Para obtener medidas más exactas de la velocidad de excreción de los medicamentos se estudia la capacidad de eliminación o depuración medicamentosa por los tejidos orgánicos, o mediante procesos metabólicos definidos.

El concepto de **depuración** (Clearance) se puede definir como aquel volumen de plasma del cual el medicamento es extraído en un tiempo dado por un sistema orgánico. Este concepto se relaciona con dos factores:

A.- Flujo sanguíneo o velocidad de presentación del medicamento al sistema excretor.

B.- Proporción del medicamento extraído, el cual está dada directamente por la cantidad de fármaco que sale y la cantidad de fármaco que entra al sistema extractor. Esto se puede calcular como sigue:

Disipación =  $C_s/C_e$  . Flujo sanguíneo.

$C_s$ = concentración de fármaco que sale.

$C_e$ = concentración de fármaco que entra.

Si los parámetros de la ecuación anterior pudieran medirse como sucede en los diferentes tejidos, órganos o procesos metabólicos, las determinaciones de extracción o depuración plasmática de los medicamentos en ml/min. de cada uno de los tejidos orgánicos permitiría obtener datos precisos del porcentaje de capacidad extractiva de cada tejido en relación con el cálculo de la vida media biológica de los medicamentos. Así mismo, permitiría estimar con mayor certeza la vida media biológica de los fármacos en presencia de enfermedad.

## **METABOLISMO O BIOTRANSFORMACION DE LOS MEDICAMENTOS.**

Metabolismo o biotransformación de los medicamentos es un proceso biológico que produce cambios químicos en las moléculas de los medicamentos con el fin de inactivarlos (o activarlos) y permitir su excreción. Puede llevarse a cabo en todos los tejidos vivos del organismo, pero el hígado posee la capacidad metabólica más importante del organismo animal. Si los medicamentos se tuvieran que excretar en su forma original, entonces su permanencia en el organismo vivo podría ser muy prolongada, se ha calculado que la vida media del pentotal en el hombre podría ser de 100 años en el caso de que el organismo no lo pudiera biotransformar.

Muchos medicamentos no son metabolizados y se retienen o excretan sin sufrir cambio alguno en su estructura química.

La biotransformación de los medicamentos se realiza en tres fases. La primera fase modifica los medicamentos, ya sea oxidándolos, reduciéndolos o hidrolizándolos. De esta manera, los compuestos farmacológicos se vuelven más polares. En la segunda fase, el medicamento original o su metabolito se conjuga con ácidos orgánicos u otro compuesto químico. En pocas palabras, el desarrollo de estas fases metabólicas se puede explicar como sigue.<sup>7,24</sup>

La tercera fase corresponde a los mecanismos biológicos relacionados con la excreción de los medicamentos

## **PRIMERA FASE O DEFUNCIÓNALIZACIÓN.(REACCIONES NO SINTÉTICAS)**

Los medicamentos son oxidados, reducidos o hidrolizados por medio de enzimas que requieren la presencia de sustancias aceleradoras de alta energía, como la nicotinamida-adeninucleotidofosfatasa (NADHP2) además de la presencia de O<sub>2</sub> molecular y citocromo P450.

Todos estos elementos se encuentran presentes en la fracción microsómica de la célula hepática.

#### **REACCIONES OXIDATIVAS:**

Hidroxilación.

Desalquilación.

Formación de óxidos.

Deshalogenación.

Oxidación por alcoholes.

Desulfuración.

Oxidación aldehídica.

Funciones reductoras:

Reducción aldehídica.

Azo-reducción.

Nitro-reducción.

#### **REACCIONES DE HIDROLISIS:**

Desamidación.

Desterificación.

#### **SEGUNDA FASE O DE CONJUGACIÓN (DE REACCIÓN SINTÉTICA)**

En esta fase se requiere de la conjugación del compuesto original o sus metabolitos con ácidos orgánicos u otros compuestos químicos, acción que los hace más solubles y fáciles de excretar. Las reacciones que ocurren aquí, se suceden en la fracción soluble de la célula hepática con excreción de la conjugación del ácido glucurónico. Los gatos son deficientes en glucuronil transferasa, medicamentos como la aspirina, el acetaminofén, el fenol y el benzil alcohol no son recomendables en esta especie.

Los medicamentos previamente biotransformados en la primera fase son excretados por la orina en forma de N-glucuronatos y tioglucuronatos. Es abundante la cantidad de medicamentos que se excretan en forma de glucurónidos por la orina.

Dentro de esta serie metabólica, se encuentra la sulfoconjugación, en la que se produce la unión de medicamentos con aminoácidos, como la glicocola. También se observa la formación de ácido hipúrico a partir del ácido benzoico.

Por último, cabe mencionar la conjugación con el ácido acético, que interviene en el metabolismo de las sulfonamidas y de la isoniacida.

#### **METABOLITO ACTIVO.**

Este término derivó de las primeras observaciones relacionadas con el descubrimiento del mecanismo de acción de las sulfas. Inicialmente se utilizaba el prontosil; se pensaba que era el metabolito activo. Más tarde se descubrió que el prontosil era hidrolizado y liberaba sulfonamida y crisoidina. La sulfa era y es el metabolito activo resultante de una azo-reducción.

Muchos medicamentos son inactivos en el momento de administrarse, al ser biotransformados se convierten en metabolitos activos.

### **EXCRECIÓN DE LOS MEDICAMENTOS. (FASE III)**

Los medicamentos son excretados por dos vías importantes: hepática y renal. Pero también se pueden excretar por otras vías secundarias como la salival, sudorípara, respiratoria, pulmonar y mamaria.

Excreción renal.

La capacidad de excreción renal de los medicamentos depende de muchos factores, entre los que se cuenta la permeabilidad del glomérulo y del epitelio tubular, el flujo plasmático glomerular y el pH de la orina, la capacidad de resorción tubular de agua, la unión del fármaco con las proteínas y el volumen de distribución orgánica de los medicamentos.

Estos factores originan tres procesos excretores en el riñón:

1. Filtración glomerular pasiva
2. Secreción y resorción tubular activa
3. Difusión tubular pasiva

### **FILTRACIÓN GLOMERULAR PASIVA**

La cantidad de medicamentos que llega a la luz tubular depende de su velocidad de filtración y de su capacidad de unión con las proteínas plasmáticas.

Los medicamentos que se unen intensamente a estas proteínas se filtran con más lentitud. Ejemplos: la digoxina, mepacrina y la fenilbutazona.

### **EXCRECIÓN Y RESORCIÓN TUBULAR ACTIVAS**

Este tipo de excreción se lleva a cabo por medio de transportadores, a nivel tubular proximal y aporta por este medio, ácidos y bases orgánicas fuertes que se suman al contenido de la luz tubular. Ejemplo: el transporte de ácido úrico, penicilina, colina, tetraetilamonio, histamina, sales electrolíticas, quinina, etc.

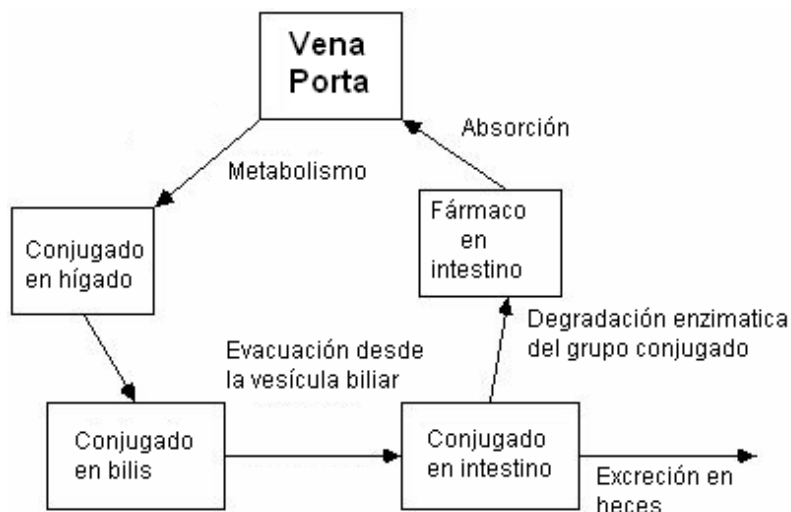
### **DIFUSIÓN TUBULAR PASIVA**

La resorción y excreción de los ácidos y bases orgánicas débiles se realiza por difusión pasiva a nivel de túbulos proximales y distales. Nótese que se mencionan juntos resorción y excreción por difusión pasiva, por ser ésta de carácter bidireccional. Este conocimiento es útil desde el punto de vista práctico porque al alcalinizar el filtrado glomerular, es posible acelerar la excreción de fármacos o ácidos; lo contrario se aplica para medicamentos alcalinos.

### **EXCRECIÓN HEPÁTICA**

Durante el funcionamiento hepático normal se metabolizan los fármacos y otros productos orgánicos de desecho para reintegrarlos a un ciclo vital o para excretarlos en la bilis.

El llamado **ciclo enterohepático** se produce cuando los medicamentos son excretados en la bilis hacia la luz intestinal y de ahí son absorbidos de nuevo para excretarse por la orina. Esto es común en antibióticos como tetraciclina, ampicilina, rifampicina, etc.



### EXCRECIÓN POR LAS HECES

Esta vía de eliminación de fármacos no es muy importante; sin embargo, cualquier medicamento administrado por vía bucal o parenteral, sufre cierto grado de dilución en la ingesta, y entonces se elimina por esta vía.

### EXCRECIÓN POR VÍA RESPIRATORIA

Adquiere particular importancia en anestesiología, porque los gases anestésicos se administran por esta vía y al término de la anestesia son excretados por la misma vía.

### EXCRECIÓN POR VÍA MAMARIA

Su importancia en veterinaria no reside en ser una vía de excreción, representa la presencia de medicamentos en este producto destinado al consumo humano, con las obvias repercusiones de salud.

### OTRAS VIAS DE EXCRECIÓN

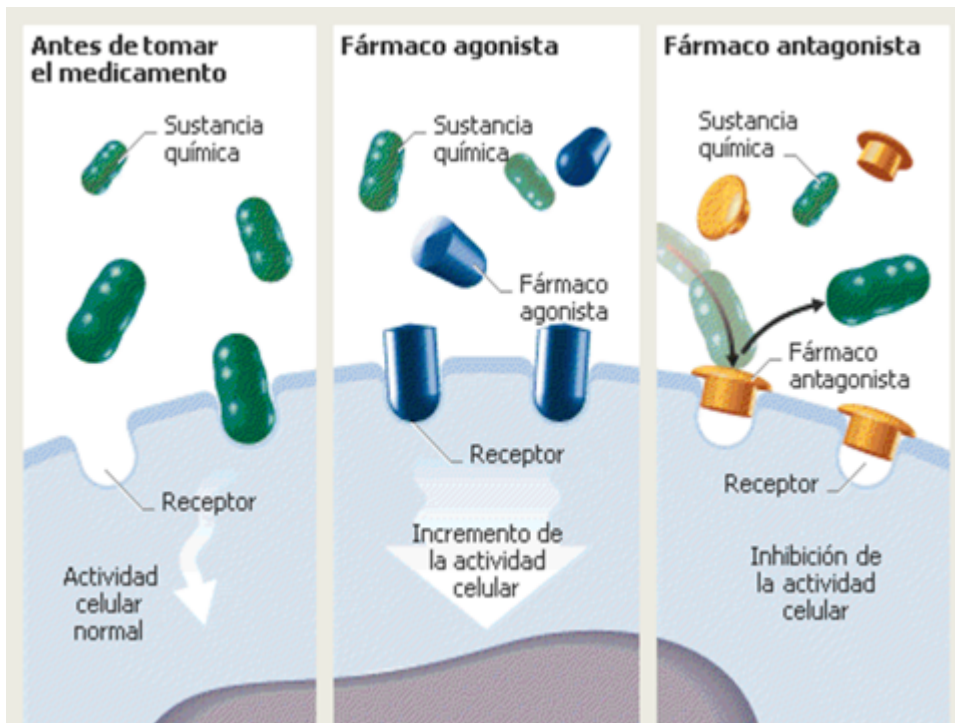
Entre éstas se puede considerar la saliva y el sudor, en donde los procesos de excreción pueden sucederse por difusión activa o pasiva o ambas; sin embargo, su importancia es relativa.

### FARMACODINAMIA

Esta parte de la farmacología responde a la pregunta del ¿cómo producen su efecto los medicamentos?. Los medicamentos son sustancias químicas que pueden producir uno o varios efectos en el organismo. Sin embargo, es interesante observar que la mayoría de los medicamentos que utilizamos poseen un efecto casi específico, y con las modificaciones de la molécula original, se puede formular un medicamento nuevo que no pierda su efecto original y que se reduzcan los efectos secundarios.<sup>4,5</sup>

Existe una relación entre el medicamento y la célula que afecta, es decir, que la estructura molecular de un medicamento determina su habilidad para acomodarse o interactuar con el sitio activo correspondiente de la sustancia receptora presente por fuera o por dentro de las células. Estos **receptores (principal objeto de estudio de la farmacodinamia)** son de hecho sitios presentes por fuera o por

dentro de las células, que poseen una forma geométrica tridimensional. Su naturaleza sin duda es de tipo proteica, parecido a enzimas o enzimas propias. Para definir a un receptor específico, este tiene que ajustarse a tres criterios principales, que son: **Saturabilidad, Especificidad y Reversibilidad.**



Los conceptos de receptores fueron desarrollados por Jhon Langley (1905) que estudió el curare y Paul Ehrlich (1910) que menciona que “LOS FARMACOS NO ACTÚAN SI NO SE FIJAN”

Los medicamentos en su estructura química presentan dos partes o segmentos; de éstas, una conjuga al medicamento con el área receptora dando lugar a la propiedad de afinidad, mientras que la otra parte; encaja de manera exacta con el receptor y da lugar a la propiedad conocida como eficacia. Cuando un medicamento es poseedor de ambas propiedades (afinidad y eficacia) entonces puede llegar a un receptor celular y desatar una acción, propiedad que se denomina **agonismo**, es decir, es un medicamento agonista. Cuando la eficacia disminuye en una molécula de medicamento entonces recibe el nombre de agonista parcial. Y cuando los medicamentos sólo poseen la propiedad de afinidad pero no poseen eficacia, y en consecuencia, se unen con un receptor celular sin evocar una acción, entonces se denominan **agonistas competitivos**, lo cual quiere decir, que bloquean a los receptores impidiendo que lleguen los agonistas específicos de éstos.

Cuando los agonistas y los agonistas parciales se encuentran presentes en el mismo sitio receptor en un momento dado, pueden producirse varias respuestas: a) pueden ser aditivos al ocupar mayor número de receptores y producir una mayor respuesta. b) pueden ser agonistas parciales oponiéndose al agonista específico compitiendo por el receptor primario y manteniendo alejado al agonista específico de su sitio de acción. El agonista parcial puede producir un efecto pero

## ***Teoría de Receptores***

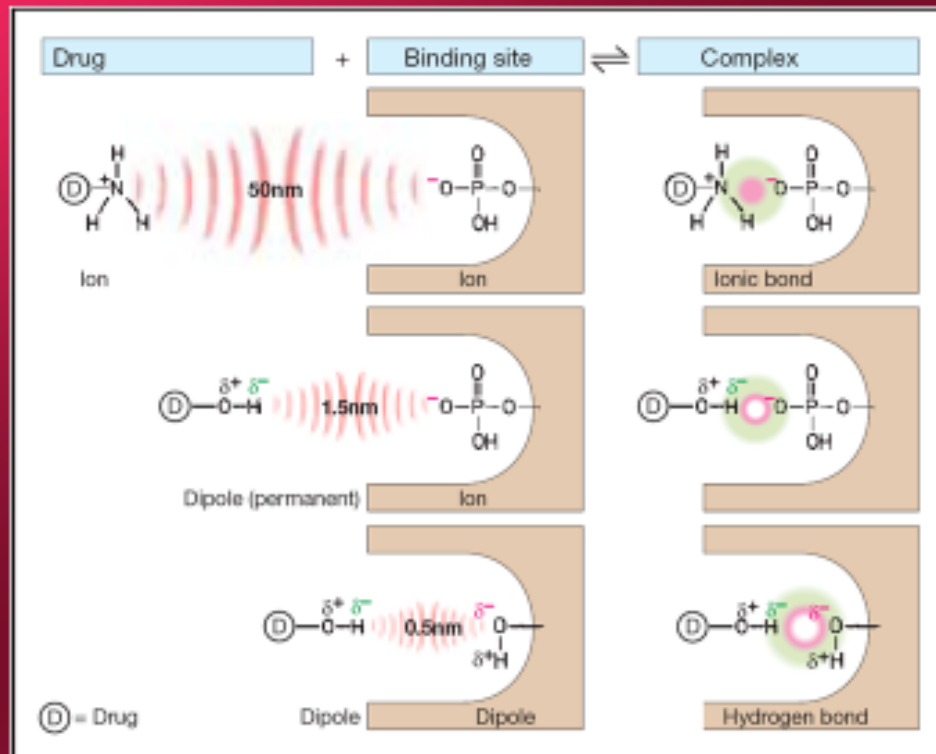
- La interacción con los receptores es la base del mecanismo de acción farmacológico:
  - Los receptores determinan las relaciones cuantitativas entre la dosis o la concentración de un medicamento y sus efectos farmacológicos
  - Los receptores son responsables de la selectividad del efecto de un medicamento
  - Los receptores median las acciones de los fármacos agonistas y antagonistas
- La mayoría de los receptores son polipéptidos, con diferentes formas y cargas eléctricas

de menor intensidad que el agonista específico y en ocasiones inclusive poco notorio desde el punto de vista clínico.

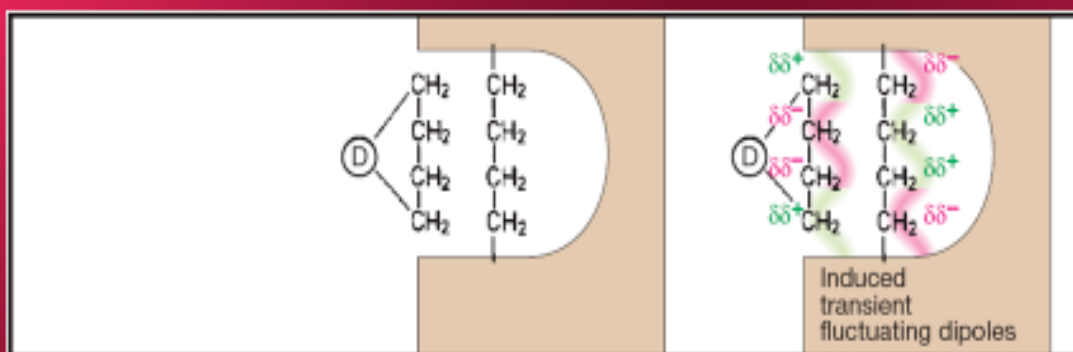
La unión entre los medicamentos y los receptores celulares pueden ser de diferente intensidad o fuerza de acuerdo a la forma como establecen su unión. Las uniones más débiles son aquellas que se realizan por fuerzas de Van der Waals o Fuerzas de Londres<sup>3</sup>, las que le siguen en intensidad son las uniones por puentes de hidrógeno, las cuales se realizan con las moléculas de O<sub>2</sub> y de Nitrógeno por medio del agua (HOH). Las uniones más fuertes que le siguen son las uniones iónicas en sus variantes 1, 2 y 3 que tienen la característica de ser reversibles a la temperatura corporal; en la cual, intervienen las cargas eléctricas de los medicamentos que interactúan con las moléculas receptoras. También son de consideración las uniones hidrofóbicas que tienen la particularidad de que al realizarse modifican o alteran la estructura del receptor. Por último son de mencionar las uniones covalentes que son consideradas como las más fuertes y que en su mayor parte son de característica irreversible.



# INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS



## ***INTERACCIONES DE VAN DER WAALS***



21

### **Teorías del mecanismo de acción de los medicamentos.**

Una vez que se establece la certeza de la existencia de los receptores a los cuales llegan los medicamentos en la célula para poder producir su efecto, se hace necesario buscar una explicación del como producen su efecto. Con este propósito se establecieron dos teorías que tratan de explicar desde el punto de vista cuantitativo el mecanismo de acción de los medicamentos<sup>2,3,8</sup>:

#### **Teoría de la ocupancia.**

Esta teoría, una de las primeras, explica que las moléculas de los medicamentos se combinan con los receptores en grado proporcional a la concentración del medicamento libre y al número de receptores libres. Es decir, la magnitud de la respuesta es directamente proporcional al número de receptores ocupados. Es obvio que esta teoría no se ajusta de manera exacta a los eventos biológicos desencadenados por los medicamentos y que para estudiar la acción de estos se hace necesario considerar la capacidad que tienen los medicamentos para combinarse con el receptor, es decir, la afinidad; y su capacidad para evocar la respuesta una vez que ya se unieron al receptor, lo cual se conoce como eficacia

o actividad intrínseca.

### **Teoría gradual.**

En esta teoría se trata de explicar que el mecanismo de acción de los medicamentos está relacionado con el grado de combinación entre el medicamento y el receptor; es decir, el medicamento será más activo mientras más rápido se asocie y se disocie de su receptor. En este caso, los medicamentos agonistas se asocian y disocian rápidamente de su receptor mientras que los antagonistas se asocian rápido pero se disocian a una velocidad moderada producirá primero una estimulación leve y después un efecto antagonista, lo cual se puede calificar como acción difásica.

### **Teorías Alostéricas**

Originalmente se formularon para describir los métodos de control de los procesos enzimáticos. Son dos: El modelo MWC y el modelo KNF. En estas teorías se considera que los receptores pueden existir en una variedad discreta de estado de conformación, con diferentes habilidades para producir una respuesta. El medicamento al combinarse; o interactuar; con un receptor produce cambios en la forma de los receptores. Con el modelo MWC se supone que la forma de los receptores es independiente de los medicamentos, y que los medicamentos únicamente controlan la forma estructural del receptor.

Mientras que el modelo KNF postula que los medicamentos pueden provocar cambios de nueva forma en los receptores. De tal manera que los medicamentos pueden funcionar como agonista o antagonistas de acuerdo a la habilidad del medicamento para provocar cambios en la conformación del receptor.

## **MARGEN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.**

Los medicamentos por lo general presentan reacciones secundarias cuando se utilizan como agentes terapéuticos. Esto hace necesario conocer su margen de seguridad y de eficacia, es decir, se hace necesario conocer en que momento los medicamentos pueden ser tóxicos. Para esto, se idearon una serie de cálculos basados en el estudio del efecto de los medicamentos sobre las diferentes poblaciones de animales en los que se van a utilizar, lo cual da lugar a los siguientes parámetros:

Dosis efectiva (**DE**) 50%; Dosis efectiva 100%; Dosis letal (**DL**) 1%; Dosis letal 50%; Dosis letal 99%.

Con el fin de calcular la relación que existe entre las dosis efectivas y las dosis tóxicas o letales, se procede a la administración de los medicamentos en diferentes dosis en grupos de animales representativos de una población a estudiar. Una vez realizada la observación; se grafica contra la dosis el porcentaje de animales que dan una respuesta y el por ciento de reacciones tóxicas o muertes utilizando el principio de las curvas dosis respuesta.

Se hace la lectura en el eje de las ordenadas que expresan el porcentaje, y la lectura en la ordenada que expresa la dosis %; y de esta manera, se encuentra la dosis efectiva para el 50% de los animales sea la DE50; la menor dosis capaz de producir la muerte. En consecuencia, la DL1 significa que solo el 1% de los animales medicados puede morir. La DL50 significa que pueden morir el 50% de los animales medicados. El mismo razonamiento se sigue cuando se estudia la

CONTINUA

dosis efectiva (DE99, DE50).

Cuando se quiere comparar el margen que existe entre la dosis efectiva y la dosis letal se puede utilizar uno de dos métodos: El índice terapéutico o el margen de seguridad Estándar.

El **índice terapéutico** se puede derivar de la siguiente fórmula:

$$\text{Índice terapéutico} = \frac{\text{DL50}}{\text{DE50}}$$

En cuanto a su significado, este consiste en que a mayor valor del número resultante, mayor será la seguridad del medicamento. Aunque se debe tomar en consideración que este índice por sí sólo no nos da con certeza un valor específico del margen de seguridad de un medicamento.

El margen de seguridad estándar es un método que tiene más confiabilidad para estimar el margen de seguridad de los medicamentos, su fórmula es como sigue:

$$\text{Margen de seguridad} = \left( \frac{\text{DL1}}{\text{DE99}} - 1 \right) \times 100$$

En este caso resalta que mientras más amplio sea el margen entre la DE99 y la DL1 para un medicamento, este poseerá un mayor margen terapéutico.

## **FARMACOCINETICA DE LA PROPORCION ENTRE TIEMPO/CONCENTRACION Y DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS**

Los efectos terapéuticos de un medicamento se basan en que la concentración del mismo se mantenga constante para que ejerza su acción de manera continua. Sin embargo, el mismo organismo tiende a excretar ese medicamento que por razones naturales es extraño para él. Esto se resume en que al administrar una sustancia con fines curativos, su concentración no se mantiene constante sino por el contrario tiende a disminuir.

La velocidad con la que un medicamento es expulsado depende del estado de salud, de la interacción del medicamento con otros medicamentos y de las propiedades fisicoquímicas del mismo medicamento en cuestión. Los médicos clínicos tratan de saber sobre el efecto de los fármacos y les preocupa conocer la dosis de mantenimiento y el intervalo de tiempo entre cada dosis.

Para comprenderlo hay que estudiarlo desde dos puntos de vista:

1. A una sola dosis
2. A dosis repetidas

Para hacer más sencilla la explicación sobre la relación existente entre fármaco y efecto se debe recordar que el organismo se divide en tres compartimentos (hipotéticos).

Al administrar una dosis de un medicamento se observará que la velocidad inicial de excreción, es proporcional a la concentración alcanzada después de su administración.

A este fenómeno se le denomina Protorreia; al momento en que el medicamento alcanza la mitad de la concentración inicial se le llama Vida Media Biológica o Hemicresis del medicamento.

El descenso de los niveles orgánicos de un medicamento depende de su nivel

CONTINUA

inicial. La curva de caída de los niveles del fármaco casi siempre es de tipo exponencial y se expresa como sigue:

$$Y = Y_0 e^{-t/K}$$

Donde:

Y = nivel del fármaco en un momento dado

Y<sub>0</sub> = nivel máximo inicial

t = tiempo transcurrido entre Y y Y<sub>0</sub>

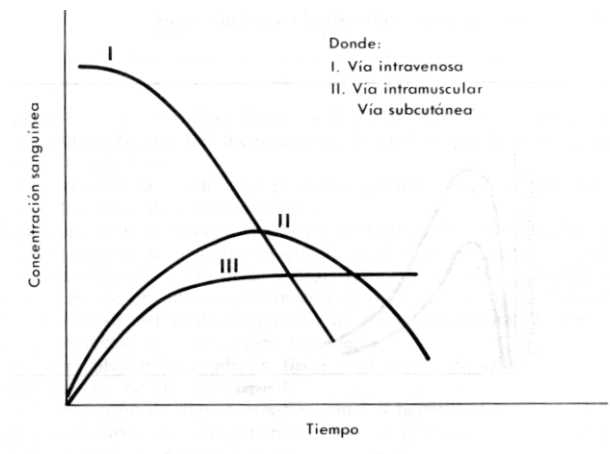
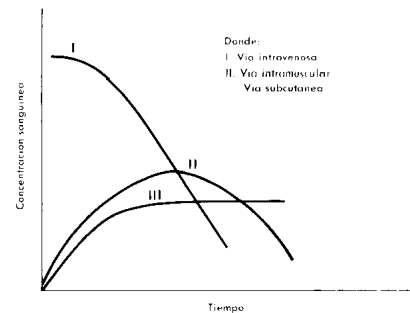
E = base log (2.72)

K = constante de cada medicamento que da el tiempo que tarda en desaparecer 63.2% del fármaco

Aquí k expresa el cambio fraccionado de la concentración orgánica del medicamento por unidad de tiempo. Esto lleva matemáticamente a que la expresión corporal de un medicamento equivale al volumen de distribución (V<sub>d</sub>) multiplicado por la constante de eliminación (k) y expresa el volumen de distribución (V<sub>d</sub>) excretado por unidad de tiempo.

Si se comparan las vías de administración para conocer el volumen de distribución (V<sub>d</sub>) y la concentración plasmática obtenida, siempre hay que tener en mente que estos factores se verán influidos por la velocidad de excreción de los medicamentos. Para explicarlo se elabora la siguiente gráfica.

Esto es lo que se espera con una sola dosis terapéutica y muchas veces los medicamentos se administran en dosis elevadas o excesivas, con el afán de incrementar la concentración y por ende también de su efecto y duración. Este proceder es poco eficaz porque no sucede lo esperado, sino que se provoca un aumento en la concentración; asimismo, la velocidad de excreción es mayor, lo que da como resultado la misma eficacia en cuanto a tiempo y concentración de una dosis normal. Obsérvese la gráfica de la siguiente figura.



De acuerdo con lo anterior, los fármacos se pueden dividir en tres grupos:

1. los que se eliminan con gran rapidez. Ejemplo: radio opacos, penicilina G sódica.
2. de eliminación rápida o normal.

Hemicresis ( $T_{1/2}$ ) = 4 a 24 horas.

Ejemplo: estreptomycin, sulfas, salicilatos, neomelubrina.

3. de eliminación lenta.

hemicresis ( $T_{1/2}$ ) = más de una semana. Ejemplo: tiroxina, digital.

Ahora se verá lo que sucede cuando se administran dosis repetidas de un medicamento.

En este caso, los niveles de concentración dan como resultado una acumulación del medicamento en el organismo animal, y esta acumulación continua hasta alcanzar el equilibrio entre la cantidad de medicamento excretado y la cantidad de medicamento administrado en cada dosis.

Cuando se quiere mantener los niveles constantes de medicamento en el paciente se administrarán las dosis repetidas o de sostén en el momento preciso que el medicamento llega a su punto de Hemicresis ( $T_{1/2}$ ) o de vida media orgánica. Suponiendo que se deben administrar Penicilina G sódica a un paciente y la dosis repetida o de sostén de un gramo; esto dará los siguientes resultados:

PENICILINA G SÓDICA Vida media (Hemicresis) = 4 horas

dosis de sostén –

22,000 U.I.

intervalo = cada 4 horas

Se observa que a las 8 - 12 horas se llega al punto de equilibrio entre excreción y administración del medicamento lo cual se puede expresar en la gráfica de la figura siguiente.

Entonces viene a la mente una pregunta: ¿Cómo escoger el intervalo de tiempo entre las dosis de los medicamentos **PARA MANTENER UNA CONCENTRACIÓN TERAPÉUTICA CONSTANTE?**

Esto se resuelve si se conoce el tiempo de Hemicresis o vida media biológica del medicamento si se toma en cuenta la fluctuación según lo cual las concentraciones obtenidas entre dosis y dosis no producen efectos tóxicos en el paciente, y se escoge un intervalo entre dosis y dosis que sea igual o menor al tiempo de hemicresis del medicamento. El intervalo será mayor si el tiempo de excreción y absorción es muy lenta.

No hay que olvidar la condición física y el estado de salud del paciente y, por consiguiente, de su resistencia.

Si el paciente sufre de una afección renal o hepática que le impida biotransformar o eliminar, los medicamentos, entonces la dosis y el intervalo entre la dosis se ajustará de manera que evite una posible acumulación del medicamento, lo cual se logra al disminuir la dosis o alargar el intervalo entre dosis y dosis, o ambas cosas.

### **RELACION ENTRE LA DOSIS ADMINISTRADA Y EL EFECTO PRODUCIDO**

Cuando se hace referencia a la relación dosis-efecto se hace con base en los efectos farmacológicos máximos que produce un medicamento después de administrar una sola dosis terapéutica, teniendo siempre en mente que el efecto producido no es constante in vivo entre las diferentes especies animales, ni aún entre individuos de la misma especie.

Estas diferencias se deben a que los medicamentos se toman con gran número de obstáculos cuando son transportados desde el sitio de administración hasta donde producen su acción.

## CONTINUA

Cuando se habla de la relación dosis-efecto el farmacólogo se refiere a la situación ideal en que la dosis y el efecto se basan en los efectos obtenidos bajo condiciones de equilibrio. Pero en condiciones reales, la relación dosis-efecto deriva de los máximos obtenidos después de administrar dosis únicas del medicamento.

Los farmacólogos siempre se ven obligados a establecer dosis diferentes de un medicamento cuando medican a los animales de laboratorio o a animales productores de alimento y al hombre, y tratan de establecer una equivalencia o paralelismo de los efectos producidos en las diferentes especies animales. Estas situaciones son congruentes entre sí cuando los efectos relacionados con la dosis del medicamento administrado o toman en cuenta la concentración de dicho medicamento en el sitio de acción, en los líquidos plasmáticos o a nivel del receptor.

Como es muy difícil hacer la determinación de la concentración a estos niveles, conviene conocer las concentraciones plasmáticas, las cuales considerarían como equivalentes de las concentraciones presentes a nivel de receptor y en equilibrio, considerando entonces, la concentración plasmática como la terapéutica activa.

La relación entre la dosis y la respuesta puede ser de dos tipos. Uno es la respuesta gradual, la cual parte de cero y llega hasta el valor máximo; y la magnitud de la respuesta dependerá de la dosis administrada. El segundo es aquel donde la respuesta es cuantitativa, lo que quiere decir que la respuesta puede o no estar presente, y la proporción de respuestas producidas depende de la dosis.

En las respuestas graduales o progresivas la relación dosis efecto es variable y presenta por lo menos 3 posibilidades distintas:

- 1.- Relación lineal.
- 2.- Relación semilogarítmica
- 3.- Ley del todo o nada.

La relación lineal se produce cuando hay un aumento proporcional y progresivo de los efectos de un medicamento a medida que se incrementa la dosis. Ejemplo: la abolición de los reflejos de un animal a medida que se aumenta la concentración de pentobarbital.

La relación semilogarítmica es aquella donde la expresión gráfica de la relación dosis-efecto está representada por una hipérbola rectangular. Pero si se usa una escala semilogarítmica el trazo obtenido es lineal, o sea que la respuesta es directamente proporcional al logaritmo de la dosis cuando ésta se encuentra entre los límites de 20 a 80% de la máxima, de modo que la diferencia de efectos entre dosis sucesivas y crecientes va siendo cada vez menos acentuada. La ley del todo o nada alcanza su máxima expresión cuando los efectos producidos por un medicamento a dosis bajas son nulos o pocos manifiestos; pero cuando se alcanza una concentración determinada se vuelven evidentes. Esto se explica al recordar que puede presentarse una modificación brusca en la permeabilidad de las membranas a partir del momento en que se ponen en contacto con una concentración óptima del medicamento.

En las respuestas cuantitativas la relación dosis-efecto es observable cuando se administra un medicamento a dosis variable en varios grupos de sujetos

experimentales y se establece proporción de individuos de cada grupo que reaccionan de manera característica, identificándolos como reactor o no reactor. De acuerdo con lo anterior, la representación gráfica de la figura dosis-efecto puede ser lineal, cóncavo hacia arriba, cóncavo hacia abajo o sigmoidea.

### **POTENCIA.**

La localización de la curva dosis-efecto de un medicamento a lo largo del eje de la dosis, es la expresión de la potencia de un medicamento.

La potencia depende de la absorción, distribución, biotransformación y excreción del medicamento, además de estar determinada por la habilidad de éste para combinarse con sus receptores.

La potencia de un medicamento es una característica no muy importante, pues es indiferente el hecho de que la dosis eficaz sea 0.001 mg o 100 mg, siempre y cuando el medicamento pueda administrarse en dosis terapéuticas adecuadas, y se establezcan medidas absolutas en mg/kg o en unidades por miligramo para su estandarización .

La potencia no se correlaciona necesariamente con cualquiera de las otras características del medicamento, y no hay justificación alguna para afirmar que el más potente de dos fármacos sea clínicamente superior.

Se dice que es una desventaja el que un medicamento posea baja potencia sólo cuando la cantidad del medicamento necesario sea demasiado grande para lograr producir su efecto.

Por otro lado, los medicamentos muy potentes pueden ser peligrosos y difíciles de administrar, sobre todo si son volátiles o de fácil absorción a través de la piel.

### **PENDIENTE.**

La pendiente de la porción central y casi lineal de la curva dosis-efecto posee una importancia más teórica que práctica y se interpreta de la siguiente manera:

Si la pendiente es muy pronunciada o inclinada quiere decir que la distancia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica de un medicamento es muy estrecha.

Ejemplo: la dosis anestésica de pentobarbital es de 28 mg/kg para el perro; si se aumenta a 30 ó 40 mg/kg, casi es seguro que se llegará a la dosis tóxica, y si por el contrario se disminuye a 20 mg/kg también es seguro que el efecto anestésico deseado no se producirá.

Esto demuestra que hay muchos factores que influyen en el margen de seguridad de los medicamentos y la variabilidad de sus efectos.

Se debe hacer notar que la duplicación de la cantidad de la dosis de un medicamento, no necesariamente produce doble efecto, y de esta manera, no se deben confundir las relaciones cuantitativas entre dosis y efecto.

El significado de la pendiente y la forma de la curva en el análisis de la acción de los medicamentos no constituye una base concluyente para afirmar que los diferentes medicamentos producen sus efectos por los mismos mecanismos.

### **EFICACIA MÁXIMA.**

Cuando se habla de efecto máximo de un medicamento se hace referencia a su eficiencia máxima o simplemente eficacia. Esta propiedad de los medicamentos puede estar determinada por sus propiedades o características inherentes, las cuales pueden ser representadas como una meseta al final de la curva dosis-efecto, aunque en su presentación intervengan otros factores.



Si los efectos indeseables de un medicamento limitan su dosificación, también se limita su eficacia, aunque sea capaz de producir un efecto mayor. La eficacia máxima de un medicamento es una característica importante.

La eficacia y la potencia de un medicamento no necesariamente guarda estrecha relación, ni son términos sinónimos.

Un ejemplo de eficacia es la morfina, la cual puede abatir dolores patológicos de cualquier intensidad, mientras que el ácido acetilsalicílico sólo puede aminorar dolores suaves o moderados.

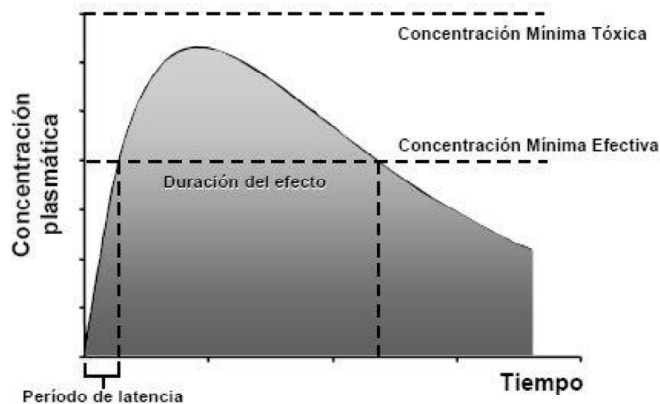
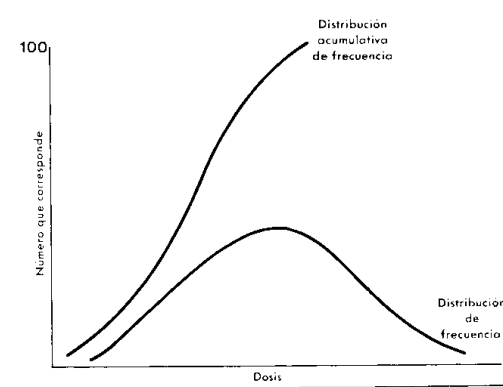
### **VARIABILIDAD.**

A pesar de que los factores conocidos que determinan las respuestas de los organismos vivos a los medicamentos ya están considerados y controlados, aún así los efectos de los medicamentos nunca son idénticos en todos los pacientes y a veces ni siquiera son iguales en un mismo paciente.

Esta variación biológica puede verse desde dos puntos de vista diferentes: vertical, donde la aptitud de los efectos se producirá cuando una dosis dada de un fármaco se administra a un grupo de individuos; y horizontal, donde se expresa el hecho de que se requiere de una variedad en la dosis para producir efectos específicos en todos los individuos.

La dosis de medicamento requerido para producir un efecto específico en un individuo es la que se denomina dosis individual eficaz. La respuesta obtenida con esta dosis es más bien de tipo cuantitativo, y consecuentemente no es gradual, ya que el efecto esperado se expresa en términos de presente o ausente.

Las dosis individuales eficaces de la mayor parte de los fármacos, en la gráfica se distribuyen de manera logarítmica normal, lo cual significa que la curva de variabilidad o curva normal, puede expresarse en una gráfica si los logaritmos de las dosis eficaces individuales de un grupo de pacientes enfermos se manifiestan como una curva de distribución de frecuencias. Esto puede aparecer como se muestra en la siguiente figura.



En la figura anterior se puede observar AUC relacionada con la duración del efecto.

Cuando se habla del porcentaje de individuos en quienes se produjo el efecto y este es graficado como en función de logaritmo de la dosis, entonces se dice que es una curva dosis-efecto cuantitativa o curva dosis-porcentaje. Esta es la representación gráfica de la frecuencia. A partir de que es una curva sigmoidea igual que la anterior, la curva dosis-porcentaje es una expresión de la variabilidad individual de un solo efecto farmacológico y posee un significado ligeramente diferente al de la curva dosis-efecto.

La dosis necesaria para que un medicamento produzca un efecto de intensidad específica en el 50% de los individuos tratados se llama: dosis eficaz media, y se expresa DE50.

Si producir la muerte es el objetivo final, entonces recibe el nombre de dosis letal y se le añadirá el número del porcentaje de letalidad perseguida; si se quiere obtener la dosis letal media en la población experimental, entonces se expresa como DL50, lo cual, es válido tanto para DL como para la DE.

Como se observa, la respuesta en los diferentes individuos es muy variable, pues hay individuos muy sensibles y otros muy resistentes a los medicamentos. Para identificarlos en farmacología se utilizan los siguientes términos<sup>1,6,21</sup>:

**Hiperreactivo.** Si el medicamento produce su efecto normal o usual a dosis elevadas. Hay que hacer notar que el término hipersensible no debe emplearse aquí, pues hipersensible es un término propio de los estados de alergia.

**Hiporeactivo.** Si el medicamento produce su efecto normal a dosis bajas.

**Tolerancia.** Puede ser un estado de hiporeactividad, pero en general se considera tolerancia cuando hay hiporeacción después de una exposición prolongada a los fármacos.

**Taquifilaxia.** Cuando se desarrolla tolerancia inmediatamente después de administrar unas cuantas dosis de un medicamento. Ejemplo el uso de oxitocina para facilitar el apoyo de la leche en vacas altas productoras, la administración continua de oxitocina puede producir una tolerancia rápida y ya no produce el efecto.

**Idiosincrasia.** Es la presencia de un efecto no usual en un paciente. Ocurre en un porcentaje muy pequeño de individuos que reciben el mismo medicamento. Algunas veces se ha tratado de definir este estado como una meta reacción.

**Selectividad.** Por lo general los medicamentos son conocidos por el efecto principal que producen o por el mecanismo de acción que se piensa es la base de su efecto. Esto no es del todo correcto; puesto que de hecho ningún medicamento produce un efecto único. Un ejemplo es la clorpromazina, la cual representa como efecto principal el de ser tranquilizante; sin embargo, posee efectos diuréticos en el hombre y los animales; en el sistema cardiovascular produce hipotensión ortostática y taquicardia refleja.

Estos efectos varios que posee el fármaco, obliga a clasificarlo en términos de su espectro total de los efectos que produce, estableciendo una relación entre la

dosis de medicamento necesaria para producir el efecto deseado y la dosis requerida para provocar efectos indeseables. A esta relación se le denomina índice terapéutico, margen de seguridad o selectividad.

Es muy raro encontrar un medicamento que sea descrito como específico, pero pues cuando se hace un estudio clínico de un medicamento, la selectividad puede expresarse de manera indirecta al hacer un sumario entre la pauta marcada terapéuticamente y la frecuencia de los efectos adversos producidos con dosis terapéutica del medicamento e indicando la proporción de pacientes a quienes es necesario disminuir la dosis o discontinuar la medicación por la presencia de síntomas adversos.

En el laboratorio experimental de farmacología, el índice o margen terapéutico es la proporción existente entre la dosis tóxica media (DT50) y la dosis eficaz media (DE50), o sea  $DT50/DE50$ . Esto permite definir el índice o margen terapéutico como la relación existente entre la dosis tóxica mínima y la dosis eficaz máxima, lo cual da lugar al conocimiento del margen terapéutico.

### **PRINCIPIOS DE LA ACTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

En esencia, la farmacología estudia la manera de actuar de los medicamentos, o más bien, su mecanismo de acción, lo cual es tema de un seminario de investigación puesto que se sabe muy poco de estos mecanismos tan íntimos de la materia viva; pero aún así, varios fisiólogos y farmacólogos han tratado de dar una guía para clasificar estos mecanismos en varias categorías.

### **CLASIFICACION DESCRIPTIVA**

Esta clasificación es bastante antigua; se nota que muchos de los medicamentos que existen a la fecha pueden acomodarse dentro de las varias categorías que se mencionarán, por lo que es recomendable tener cuidado al clasificar.

**Estimulación.** Todos los medicamentos estimulantes incrementan la actividad de células especializadas, por ejemplo: la cafeína estimula la actividad cortical; la adrenalina estimula a las células efectoras inervadas por fibras nerviosas adrenérgicas; la estricnina aumenta la actividad refleja de la médula espinal. Y cuando la estimulación se prolonga, el protoplasma se deprime en su función y al final se paraliza; las funciones celulares se pierden, pero la estimulación repetida a base de medicamentos o por corriente eléctrica (sin producir lesiones anatómicas) puede restablecer la función normal de los tejidos.

**Depresión.** La depresión producida por los medicamentos inhibe la actividad de células especializadas.

En este grupo cabe mencionar los barbitúricos los cuales deprimen el sistema nervioso central. La codeína deprime el centro tusígeno en la médula espinal.

Estos efectos de disminución en la actividad metabólica o funcional de las células suelen ser reversibles cuando el fármaco es metabolizado, sobre todo en el caso de los barbitúricos.

**Irritación.** La irritación medicamentosa es el efecto que un medicamento ejerce sobre la nutrición, crecimiento y morfología de una célula. De ella existen varios grados: se pueden utilizar medicamentos que produzcan una irritación suave de los tejidos para estimular su actividad; así se tienen por ejemplo los medicamentos catárticos, los cuales son irritantes para las células mucosas del tubo digestivo por lo que provocan estimulación de la peristalsis y por tanto la evacuación. Se debe

## CONTINUA

tener cuidado de no utilizar dosis excesivas, que pueden inducir hemorragia intestinal, lo cual, constituye una prueba o evidencia del efecto irritante del medicamento.

Así también están las sales mercuriales que son irritantes para el epitelio tubular de la nefrona en el riñón, al obstaculizar con la absorción del agua y producir una diuresis. Ahora bien, en casos de lesiones ulcerosas crónicas se pueden utilizar irritantes suaves para promover la cicatrización, y en algunas ocasiones, se utilizan irritantes fuertes con efecto corrosivo para deshacerse del tejido indeseable, como los queratolíticos.

**Reemplazo.** La terapia de reemplazo consiste en usar tejidos orgánicos desecados, extractos de órganos endocrinos o de sustitutos sintéticos en el tratamiento de estados deficientes, así, si un paciente sufre de una deficiencia glandular específica, como el caso del hipotiroidismo, entonces la terapia de reemplazo indicará como medida adecuada, administrar glándula tiroidea o tiroxina. Un caso similar se observa en el perro diabético cuyas células  $\beta$  de los islotes de Langerhans no producen las cantidades adecuadas de insulina para que los tejidos puedan asimilar la glucosa y en la terapia de reemplazo obviamente se empleará la insulina.

**Quimioterapia.** Los medicamentos quimioterapéuticos son los que se administran para atenuar o matar a los microorganismos patógenos sin afectar al organismo huésped. Estos fármacos poseen cierta especificidad para los organismos patógenos: a mayor especificidad en contra de los organismos patógenos, menor toxicidad para el organismo animal huésped. Su margen de seguridad y su valor terapéutico es más amplio, principio que fue inicialmente propuesto por Paúl Ehrlich.<sup>3</sup>

Los ejemplos de actividad quimioterapéutica son bastante numerosos, los cuales se mencionarán en capítulos próximos, sobre todo cuando se estudien antibióticos y medicamentos parasiticidas.

Sin embargo, no todos los medicamentos tienen acción directa sobre el agente etiológico, pues gran parte de los medicamentos que se utilizan son meramente sintomáticos; por ejemplo, pueden aminorar el dolor pero no eliminar la causa; es el caso de la digital, que no repara válvulas cardíacas pero sí ayuda al corazón a compensar y sobrellevar su desventaja mecánica. Otro ejemplo espectacular, es la morfina, la cual es muy eficaz para aliviar el dolor de traumatismos o heridas graves, pero no interviene en los procesos de restauración o cura. No obstante, hay que poner de relieve que el alivio de los síntomas es muy importante para facilitar los procesos de reparación normal de los tejidos.

## CLASIFICACION BIOQUIMICA

Para explicar el mecanismo de acción de los fármacos, los bioquímicos y farmacólogos utilizan medios fisicoquímicos y bioquímicos. Esto refleja el entrenamiento sobre bioquímica que reciben los farmacólogos modernos; sin embargo, es lógico pensar sobre la farmacología en términos bioquímicos, porque después de todo, la acción de un medicamento no es más que la reacción producida entre dos moléculas, o sea:

1).- El medicamento.

2).- El receptor para el medicamento.

Este no es más que un constituyente químico de una célula en el organismo, y la mayor parte de estas acciones podrían explicarse de la misma manera como la interacción de dos moléculas en un tubo de ensayo.

### **EXPLICACION BIOQUIMICA Y FISICOQUIMICA DEL MECANISMO DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS.**

a). Alteraciones de la membrana.

b). Inhibición enzimática.

c). Quelación.

d). Formación de análogos químicos.

e). Desencadenamiento de los mecanismos productores de alta energía.

#### **a). Alteraciones de la membrana.**

Una de las primeras explicaciones del mecanismo de acción de los medicamentos fue hecha por Meyer y Overton en 1900, en especial, sobre el mecanismo de acción de los anestésicos. Proponen que la potencia de éstos es proporcional a la solubilidad de aceite en agua. Por tal motivo los anestésicos más potentes tienen mayor proporción de aceite agua.

Sin embargo, los medicamentos pueden alterar las membranas celulares de otra manera; por ejemplo: los anestésicos locales tienden a evitar la despolarización de las membranas de las células nerviosas y este fenómeno quizá este relacionado con su efecto anestésico, por lo menos superficialmente. Otros medicamentos pueden cambiar la tensión superficial de las membranas, mientras que algunos más, alterarán la distribución de iones y cargas; todavía otra idea sugiere que los medicamentos alteran la permeabilidad celular (penicilinas), lo que permite entrada o salida de las sustancias de las células.

Hay teorías muy interesantes acerca de la formación de citratos. Estos son elementos o moléculas que atraen varias moléculas de agua, las cuales forman núcleos multihidratados que físicamente pueden bloquear los polos celulares de las membranas, con lo que evitan el egreso e ingreso de nutrientes y metabolitos celulares. Este fenómeno podría explicar la propiedades anestésicas del xenón, que es un gas atmosférico inerte, bastante raro.

También se ha analizado la posibilidad de formación de microcristales como un mecanismo del modo de acción de los medicamentos; se ha visto que algunos medicamentos pueden formar microcristales con agua o con otros elementos celulares que llegarán a afectar la función celular.

#### **b). Inhibición enzimática.**

Se ha discutido la importancia del posible efecto que tienen los medicamentos de manera directa o indirecta sobre los procesos enzimáticos normales de las células vivas, y se ha llegado a dilucidar el mecanismo de alguna de ellas, como sería el caso de los anticolinesterásicos como la eserina, neostigmina y los fosforados, sobre todo estos últimos ya que su aplicación en la agricultura no es del todo adecuada.

Así, también se puede explicar ya desde el punto de vista bioquímico el envenenamiento con fluoroacetato; este produce la inhibición de una enzima llamada aconitasa, muy importante en la primera fase del ciclo del ácido

CONTINUA

tricarboxílico. Del cianuro, se sabe que su alta toxicidad se debe a la interferencia directa que paraliza el sistema citocromo oxidasa y otros sistemas enzimáticos que contienen (Fe); producen rápidamente una anemia histotóxica.

**c). Quelación.**

Es un proceso mediante el cual un grupo orgánico se combina o se une con otra sustancia, usualmente un ión metálico.

Tales quelados no son muy susceptibles de disociarse y por tanto el ión metálico se elimina bien del medio biológico. Esto adquiere importancia biológica porque muchos iones metálicos funcionan como catalizadores o agentes prostéticos de muchos procesos químicos vitales, por lo que la quelación puede producir bastante daño a un organismo. Como ejemplo de esto se puede mencionar la quelación que sufre el magnesio por las tetraciclinas y la quelación que sufre el plomo y el calcio por el etilendiaminotetracetato. Este conocimiento es aplicable a las intoxicaciones animales inespecíficas.

**d). Formación de análogos químicos.**

Hay muchas sustancias parecidas a elementos bioquímicos, normalmente presentes en los organismos animales. Tal semejanza les permite obstaculizar los procesos metabólicos de las células; ejemplo clásico son las sulfonamidas, las cuales intervienen en el metabolismo bacteriano porque su estructura química se asemeja al PABA, el cual es utilizado normalmente por la bacteria y lo transforma a ácido fólico. La sulfa evita que se forme el ácido fólico y hace que la bacteria muera.

Otro ejemplo es la alfa-metildopa o aldomet, la cual produce un efecto calmante en el individuo nervioso. Su mecanismo es también por analogía química a nivel simpático-adrenal, puesto que disminuye la cantidad de noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas y da lugar a la alfa-metilnoradrenalina que es ineficaz; aquí la alfa-metildopa toma el lugar de la dopa por analogía química competitiva. Este tipo de actividad farmacológica se utiliza para combatir la leucemia y el cáncer.

**e). Desencadenamiento de los mecanismos productores de alta energía.**

Se sabe que la energía celular depende de reacciones enzimáticas especiales y es probable que la cadena de reacciones pueda, mediante los medicamentos, aumentar o inhibir la velocidad con que éstas se llevan a cabo. Tal es el caso de la adrenalina, pues al liberarse en un organismo que se prepara a luchar o huir, estimula a la enzima adenilciclasa para acelerar la formación de la adenosina 3'-5'-monofosfato cíclica; asimismo, se supone que el desencadenamiento oxidativo que produce la tiroxina en grandes dosis se debe a un cambio en la disposición especial de las enzimas mitocondriales al expandirse éstas, aunque este no es el efecto primario de la tiroxina, porque en soluciones fisiológicas acelera la síntesis de RNA.

En la actualidad, se da más importancia a los sitios donde se unen los medicamentos para producir su efecto en las células de los organismos. Estos sitios deben ser afines a los mismos medicamentos y se les conoce como receptores. Se podría teorizar ampliamente sobre la interrelación existente entre medicamento y receptor, relación que puede ser muy amplia desde el punto de

Fuentes Hernandez Victor Octavio. Farmacología Veterinaria. Comisión Editorial de la Universidad de Guadalajara. ISBN 970-27-0165-1 2020 EN ACTUALIZACIÓN

CONTINUA

vista fisicoquímico pues existen fármacos que por su estructura química pueden producir diversos efectos en su organismo, como es el caso de las fenotiacinas. Sin embargo, hay otros que no tienen interrelación química alguna con las fenotiacinas y producen efectos similares.

### **CAP. 3 FACTORES QUE ALTERAN LA RESPUESTA DEL ORGANISMO ANIMAL**

Muchas son las causas por la que los medicamentos no producen su efecto, o producen efectos adversos en algunos animales y terapéutico en otros. Se puede hacer una lista enumerando estas causas para estudiarlas más adelante. He aquí algunos ejemplos:

1. Diferencias en cuanto a las especies
2. Diferencias en cuanto a la anatomía y fisiología del tubo digestivo en los animales domésticos.
3. Respuesta diferente entre individuos de la misma especie.
4. Factores intrínsecos propios de cada paciente.
5. Hora del día en que se administran los medicamentos.
6. Respuesta individual o idiosincrasia a los medicamentos.
7. Desarrollo de tolerancia a los medicamentos.
8. Estado de enfermedad.
9. Taquifilaxia.
10. Vía de administración de los medicamentos.
11. Factores genéticos.
12. Algunas variables fisiológicas.
13. Interacción Medicamentosa.

#### **1. DIFERENCIAS EN CUANTO A LAS ESPECIES**

Al médico veterinario le es necesario conocer el mecanismo de acción de los fármacos que forman parte de su arsenal terapéutico para que al aplicarlos a una o más de las especies con las cuales se vé precisado a trabajar en su clínica diaria no cometa errores que lo lleven al fracaso. Tal es el caso del fenol y del cresol cuyos derivados se emplean para desinfectar las áreas donde se alojan los animales. En general, todos los animales que tienen contacto con estos desinfectantes a concentración adecuada no son afectados, excepto los gatos, que son en extremos sensibles ya que el fenol y el cresol son absorbidos rápidamente por la piel, y por ser un veneno protoplasmático puede producirles la muerte.

La morfina es un depresor del sistema nervioso central en el hombre, el perro y la rata, pero en el gato produce marcada excitación y le puede causar convulsiones mortales.

Es posible matar con cierta facilidad a un perro administrando dosis bajas de estricnina, pero los animales invertebrados como el caracol y el pulpo no se convulsionan con el efecto de ella. También se ha observado que las aves son menos sensibles a este medicamento que los mamíferos.

#### **2. DIFERENCIAS EN CUANTO A LA ANATOMIA Y LA FISIOLÓGIA DEL TUBO DIGESTIVO EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS.**

En medicina veterinaria se trabaja con animales de diferentes tamaños, característica que se refleja en las diferencias estructurales del aparato digestivo en el cual residen elementos por los que pueden distinguirse dos grupos principales:

##### **I. Monogástricos**

Estomago simple: perro y cerdo.

Estomago y un gran ciego: caballo, conejo y cuyo.



## II. Poligástricos.

Bovinos, ovinos, caprinos, camellos, canguros, etc.

Al administrar un medicamento por vía bucal a un animal poligástrico, con miras a producir un efecto general, es difícil, porque el rumen posee una enorme cantidad de almacenamiento y una gran variedad de procesos de fermentación microbiana; por consecuencia, los medicamentos son diluidos o inactivados. Algunos antibióticos administrados por vía oral en poligástricos pueden matar la flora ruminal y produce un estado de enfermedad yatrógeno en el paciente. Sin embargo, algunos fármacos como las sulfas es posible administrarlas por la vía oral en poligástricos, por que se absorben de manera rápida.

En los animales monogástricos mamíferos y aves es común administrar medicamentos por vía bucal porque el contenido estomacal no presenta problemas de dilución o de inactivación, o de ambas. Sin embargo, lo que conviene considerar es el aspecto del tratamiento en los animales carnívoros como el perro y el gato, así como los animales de zoológico.

La vía bucal es ideal para el tratamiento de grupo en animales monogástricos (aves, porcinos, etc.), porque los medicamentos se pueden administrar en el agua de bebida, o en el alimento. El tubo digestivo de las aves es muy corto y los nuevos métodos de explotación en esta especie permiten la medicación en grupo. Los carnívoros también poseen un tubo digestivo corto y eficaz que permite la absorción rápida de los medicamentos.

Los monogástricos herbívoros como el caballo poseen un intestino grueso bastante largo y grande, adaptado para digerir forrajes y granos, lo que produce una disminución relativa en cuanto a su eficacia para absorber los medicamentos. Cuando se administran medicamentos por vía bucal a los animales domésticos, es importante considerar el estado de salud o de enfermedad del animal. Por ejemplo: si el animal está debilitado y deprimido se le debe considerar con mucho cuidado la posibilidad de administrar un purgante o un astringente. Asimismo, si el animal padece de diarrea o vómito, es indudable que el vómito evitará que el medicamento sea absorbido y la diarrea dará lugar al tránsito acelerado de los medicamentos sin dar oportunidad a que se absorba. Si el animal se encuentra estreñido, el medicamento estará sujeto a una absorción intensa y será asimilado en cantidades indeseables que podrían alcanzar niveles tóxicos.

### **3. RESPUESTA DIFERENTE ENTRE INDIVIDUOS DE LA MISMA ESPECIE**

Esta variación en la respuesta al efecto farmacológico de los medicamentos entre los individuos de la misma especie, tiene especial significado cuando se administran dosis para producir efectos inmediatos. Este tipo de respuestas es frecuente al tranquilizar o anestesiar animales o al estimular vísceras atónicas.

### **4. FACTORES INTRINSECOS PROPIOS DE CADA PACIENTE**

Cada animal enfermo presenta una serie de características propias que pueden influir en la eficacia terapéutica de los medicamentos. Entre estas se pueden citar las siguientes<sup>22,23</sup>:

a) **Peso.** La aplicación de un medicamento con el fin de erradicar un padecimiento agudo es siempre de vital importancia cuando el medicamento en cuestión no presenta peligro para el paciente; por ejemplo: las penicilinas. Pero si el medicamento exige que se administre con cuidado, el peso constituye una de las pautas más importantes para la dosificación, por ejemplo, los anestésicos

intravenosos.

El peso de un animal representa la cantidad de tejido que un medicamento debe saturar para producir un efecto óptimo.

b) Edad. Los animales recién nacidos o muy jóvenes aún no han desarrollado sus sistemas excretores y de biotransformación, por lo que la administración de medicamentos en ellos debe hacerse de modo que no se produzca una acumulación tóxica de fármacos. En los animales adultos y viejos la dosificación no representa un problema digno de consideración. Los animales viejos con procesos patológicos renales o hepáticos son considerados como un verdadero riesgo terapéutico.

c) Sexo. Hay pocas diferencias en cuanto a la susceptibilidad a los medicamentos y las diferencias de sexo. La mejor manera de ilustrarlo lo proporciona la rata hembra que hasta es 2 veces más susceptible a los rodenticidas a base de escila roja que las ratas macho.

El sexo adquiere importancia en estados de preñez, cuando se deben evitar medicamentos que pongan en peligro la vida o la formación del producto. La administración de purgantes fuertes en un animal en estado de preñez puede inducir un aborto, asimismo el uso de antibióticos con corticosteroides desencadena de manera irreversible el mecanismo del parto. Cuando la hembra está lactando, los medicamentos que se le administran se excretarán en mayor o menor concentración en la leche, y al consumirlo su cría o el hombre, pueden producir alteración de la función normal del tubo digestivo.

#### **5. HORA DEL DIA EN QUE SE ADMINISTRAN LOS MEDICAMENTOS.**

Un animal descansado puede ser más resistente al efecto de los medicamentos que una vez transcurrido un día de trabajo, cuando la fatiga hace mella sobre sus funciones orgánicas.

El metabolismo de los fármacos será proporcional al índice metabólico del animal que los recibe.

#### **6. RESPUESTA INDIVIDUAL O IDIOSINCRASIA A LOS MEDICAMENTOS.**

Este tipo de respuesta no tiene afinidad especial por razas o especies de animales, porque puede presentarse en individuos de las mismas características fenotípicas y genotípicas. En los cerdos se ha observado respuesta de hipersensibilidad a las sulfas, en los caballos a la penicilina y en los bovinos a los tranquilizantes.

#### **7. DESARROLLO DE TOLERANCIA A LOS MEDICAMENTOS.**

Cuando un medicamento se administra a un animal con un fin determinado y no produce el efecto deseado, es probable que se deba a un desarrollo de tolerancia a los medicamentos lo que ocurre de dos maneras: natural y adquirida.

La tolerancia natural se muestra en el caso de la atropina: produce efectos terapéuticos adecuados en el perro, con dosis de 1 a 2 mg, pero en la rata se requieren para lograr los mismos efectos, dosis hasta de 600 mg kg.

La tolerancia adquirida es un fenómeno común. Puede desarrollarse tanto en las bacterias como en los animales superiores como el hombre. En las zonas donde existe la planta belladona se ha observado que los animales que se alimentan de ella, como el conejo y la cabra, puede adquirir una gran capacidad para metabolizar el alcaloide que contiene la belladona (atropina). Tal parece que en el hígado de estos animales se producen enzimas específicas que neutralizan ese

alcaloide denominadas por algunos con el término genérico de atropinasa. Si un animal carnívoro hiciera presa de estos animales, sería afectado por el fármaco acumulado en los tejidos de éstos. Se han dado caso de perros que mueren por el efecto tóxico de la atropina después de ingerir conejos alimentados con belladona. Otro ejemplo de tolerancia se observa en los esquimales: debido a necesidades de su dieta alimenticia, ingieren grandes cantidades de grasa, lo cual no tolerarían habitantes de otras latitudes. Las bacterias patógenas también pueden desarrollar tolerancia a los medicamentos. Los estafilococos se tornan insensibles al efecto bactericida de la penicilina. Elaboran una enzima específica, la penicilinas, que inactiva a la penicilina.

Cuando un ser vivo se vuelve tolerante a un medicamento, lo será a todos sus derivados.

#### **8. ESTADO DE ENFERMEDAD.**

Los efectos de los medicamentos en los animales que padecen diferentes grados de enfermedad variarán de acuerdo con el tipo de afección padecida en el momento de aplicarle el medicamento. Por ejemplo, en los casos de hepatitis, los procesos de detoxificación hepática se ven disminuidos por falta de actividad de las enzimas microsómicas hepáticas.

En afecciones renales (nefritis) los medicamentos tardan mucho en eliminarse y por tal razón permanecen más tiempo en el organismo animal, lo que da lugar a problemas causados por acumulación medicamentosa.

La broncostricción que se produce al desatarse un choque anafiláctico sólo se puede antagonizar mediante adrenalina; ésta evita que los animales mueran de asfixia. Cuando el animal es normal, la adrenalina no produce efecto alguno en los bronquios.

La fiebre como expresión de infección activa es un síntoma fácil de abatir con antipiréticos; pero estos medicamentos no afectan a la temperatura del animal normal.

#### **9. TAQUIFILAXIA.**

Este fenómeno es común en farmacología y se refiere a que dosis sucesivas de un medicamento pierden poco a poco la potencia de su efecto inicial hasta no producir efecto alguno. Se observa con la oxitocina administrada repetidamente para obligar el apoyo de la leche en la vaca.

Los fármacos actuarán con más rapidez si la concentración sanguínea es óptima, terapéuticamente hablando, se alcanza en un mínimo de tiempo. Esto se logra con más facilidad si los fármacos se administran por vía parenteral (por inyección) porque su efecto será mayor y más eficaz que cuando se administran por vía bucal

#### **11. FACTORES GENÉTICOS.**

Se ha observado que los factores genéticos pueden afectar la eficacia de un medicamento. Existe el caso del agua oxigenada que se utiliza como antiséptico, y que en los individuos que no poseen catalasa en sus líquidos orgánicos la efervescencia característica no se produce. En los caballos debido a su temperamento y características especiales, se utiliza un relajante muscular, la succinilcolina, y la duración de su efecto está determinada por la acción de una enzima llamada pseudocolinesterasa; algunos caballos son deficientes en esta

enzima y el efecto de la succinilcolina es muy prolongada produciendo inclusive apnea peligrosa.

## **12. ALGUNAS VARIABLES FISIOLÓGICAS.**

Algunas veces el funcionamiento normal de los animales se altera por el efecto de ciertos medicamentos. Generalmente se sabe que la adrenalina produce un efecto presor, pero cuando se administra un medicamento tranquilizante del grupo de las fenotiacinas (CDP, Combelén), entonces la adrenalina puede producir un efecto hipotensor, lo cual puede poner en peligro la vida del animal. Si a un animal se le administran bloqueadores ganglionares, la presión sanguínea se mantiene normal, siempre y cuando el animal permanezca en decúbito. Pero si llega a ponerse de pie puede sufrir un choque ortostático (la presión disminuye al ponerse de pie) y la disminución en la presión puede ser grave.

Por otro lado, cuando el animal sufre de acidosis metabólica, se observará entonces que los medicamentos saluréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica no producen el efecto diurético deseado.

## **13. INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA.**

El término interacción medicamentosa se refiere a aquella situación en la cual la acción de un medicamento es modificada por la presencia de un segundo medicamento. Esta alteración en la acción puede abarcar:

1. Un aumento o disminución de los efectos terapéuticos.
2. Un aumento o disminución de los efectos tóxicos.
3. La manifestación de un efecto que no es observable cuando los medicamentos se administran de manera separada.

La interacción puede ocurrir en la fase farmacéutica (o fase de dosificación) o en la fase biológica. Las alteraciones en la fase biológica pueden alterar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la acción medicamentosa.

No cabe duda que la interacción medicamentosa ocurre y puede poner en peligro la vida del hombre y de sus animales domésticos. Existen varias muertes descritas en la literatura científica en las que de una manera clara se establece que la interacción medicamentosa es la responsable. Hay múltiples formas de interacción de medicamentos con los diferentes sistemas orgánicos del animal.<sup>10,13</sup>

## **LITERATURA CITADA**

- 1.- Berendaum, M.C.: What is Synergy?. Pharmacological Reviews. 41(2): 93-141. 1989.
- 2.- Bowman, W.C. and Rand M.J.: Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Interamericana. 2ª. ed. México, D.F., 1994.
- 3.- Crossland, J.: Lewis's Pharmacology. Churchill Livingstone. 6th. ed. New York, 1992.
- 4.- Desmond, J.B.: Disposition and Fate of Drugs in the Body. Section 2 Pharmacodynamics, In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. ed. R.H Adams. Iowa State University Press. 7th ed. (1995).
- 5.- Sharp, G. and Oswald, R: Mechanisms of Drug Action. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ed. R.H. Adams. Iowa State University Press. 7th ed. (1995).

- 6.- Drug Evaluations. American Medical Association. 6th. ed. Philadelphia, 1986.
- 7.- Featherstone, R.M. and Hidalgo, J.: Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo. La Prensa Médica Mexicana. México, D.F., 1963.
- 8.- Goldstein, A., Aronow, L. and Kalman, S.: Farmacología. Limusa. México, D.F., 1979.
- 9.- Goodman, A., Goodman, L. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan. 9th. ed. New York, 1996.
- 10.- Griffiths, J.P.: Drug Interactions. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. 18(6): 1243-1265, Nov. 1988.
- 11.- Kirk, R.W.: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1995.
- 12.- Kotwica, J., Skarzynski, D. and Jaroszewski, J.: The coccygeal artery as a route for the administration of drugs into the reproductive tract of cattle. Veterinary Record. 127(2): 38-40, Jul. 1990.
- 13.- Levin, R.R.: Pharmacology: Drugs, Actions and Reactions. Little, Brown and Company Boston. 2th ed. Boston, USA, 1978.
- 14.- Lloyd, E.D.: Drug Presentation and Prescribing. Section 1 Introduction, pgs. 13-22 In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 5th ed. (1988).
- 15.- Teske, H.: Legal Control of Veterinary Drugs In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ed. R.H. Adams. Iowa State University Press. 7th ed. (1995).
- 16.- Lloyd, E.D.: Veterinary Pharmacology and introduction to the discipline. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ed. R.H. Adams. Iowa State University Press. 7th ed. (1995).
- 17.- Neff-Davis, C.A.: Therapeutic Drug Monitoring in Veterinary Medicine. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. 18(6): 1307, Nov. 1988.
- 18.- Prys-Roberts, y C.C., Hug, C.C.: Farmacocinética de los anestésicos. Manual Moderno. 1ª. ed. México, D.F., 1986.
- 19.- Rosenthal, R.C.: The Impact of Pharmacokinetics on Cancer Chemotherapy. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. 18(6): 1133-1139, Nov. 1988.
- 20.- Ruckebusch, Y., Toutain, P-L. and Koritz, G.D.: Veterinary Pharmacology and Toxicology. MTP Press Limited. Lancaster, England, 1983.
- 21.- Upson, D.W.: Handbook of Clinical Veterinary Pharmacology. Veterinary Medicine Publishing Co. 2th ed. Lenexa, USA, 1985.
- 22.- Velázquez, L.B.: Farmacología y su proyección a la clínica. Oteo. 15ª. ed. Madrid, España, 1987.
- 23.- Weaver, B.M.Q. and Raptopoulos, D.: Induction of anesthesia in dogs and cats with propofol. Veterinary Record. 126(25): 617-620, Jun. 1990.
- 24.- Yoxall, A.T. and Hird, J.F.: Pharmacological. Basis of Small Animal Medicine. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979.

## CAP 4 ANTIBIÓTICOS 2020

ES UNA NECESIDAD CONOCERLOS, PERO ES UN TRIUMFO SABERLOS USAR

PARA USARLOS MEDICAMENTE SE NECESITA DESCARTAR EL INTERÉS MONETARIO.

ANTES DE RECETARLOS CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO

### INTRODUCCIÓN

Las maravillas antimicrobianas de hoy en día, representan los frutos de la investigación científica de hombres de ciencia como Ehrlich que en el año de 1910 demostró el efecto casi "milagroso" de ciertas sales orgánicas de arsénico (arsenobencenos) en el tratamiento de la sífilis, descubrimiento que le hace merecedor del título de Padre de la Quimioterapia Moderna.<sup>1, 2, 5, 9, 10, 13, 21</sup>

Sin embargo, no se descubrió ningún agente químico que fuera capaz de afectar a la gran mayoría de los microorganismos infecciosos hasta la década de 1930, cuando Gerhard Domagk descubrió las sulfas.<sup>17, 32, 35.</sup>

Por su parte Alexander Fleming médico de la Marina Inglesa, hizo sus primeros estudios sobre infecciones durante la Primera Guerra Europea. Su gran hallazgo fue en 1928, cuando comprobó las propiedades antibacterianas del hongo *Penicillium notatum*, siendo un estímulo para la investigación en el campo de los antibióticos.<sup>4, 10, 17, 32.</sup>

Domagk en 1935 da lugar al nacimiento de la Quimioterapia Moderna. Los primeros sintetizados fueron la bencilsulfa-nilamida (Francia), dimetil-sulfanilisulfa-nilamida (Alemania) y sulfapiridina (Inglaterra) en 1936 y 1937,. A estos se le agregaron el sulfatiazol en 1939 y la sulfadiazina en 1940. Posteriormente, el sulfametoxil, sulfadimetina, sulfisoxazol y el sulfametizol; caracterizados en su mayoría por tener amplio espectro.<sup>2, 10, 18, 20</sup>

Sin embargo, la terapéutica con sulfas modificó radicalmente el pronóstico de la mayoría de las enfermedades infecciosas, al extremo que Staehelin, la clasificó como el Máximo descubrimiento médico de los últimos tiempos, aunque con sus limitaciones y puntos vulnerables.<sup>18, 21</sup>

El empleo de la penicilina en grande escala en 1945, cambió totalmente el panorama de numerosos padecimientos infecciosos como las neumonías, gonorrea, sífilis, meningitis; etc. La rapidez del control de las infecciones con gérmenes sensibles a la penicilina era superior a la observada con las sulfonamidas y los milagros pasaron a ser cosa corriente en la clínica diaria.<sup>18, 21</sup>

Pero a pesar de esa "Furia de antibióticos", de su intensa proliferación y de su popularizada utilización, después que se entrevistó a numerosos clínicos se

concluyó que los antibióticos (antimicrobianos) eran casi unos desconocidos; incluso para quienes los recetaban y prescribían a diario.<sup>18, 19, 20, 21.</sup>

Existió un total desconocimiento en muchos médicos con relación al mecanismo de acción, toxicidad, dosificación, uso correcto y efectos colaterales de muchos productos que existen en el mercado.

Si el uso generalizado de los antibióticos en clínica humana, en ausencia de cultivos, con propósitos profilácticos dudosos o durante lapsos y dosis innecesarios; no se justifican, la utilización de antimicrobianos pertenecientes al cuadro terapéutico de las enfermedades infecciosas del hombre, incluidos en los alimentos para animales de engorda como promotores de crecimiento, resulta a todas luces condenables; en aras de una supuesta eficiencia en la producción de proteínas (carne), se propician resistencias antibacterianas que se han asociado con cuadros infecciosos mucho más serios y graves que la producción aumentada de proteínas animales.<sup>18</sup>

### CONCEPTO DE ANTIBIOTICO

La palabra antimicrobiano deriva del griego anti (contra), micro (pequeño) y bios (vida): concepto que abarca todos los agentes que actúan contra organismos microbianos. Este concepto no es sinónimo con antibiótico que también deriva del griego anti (contra) y biótico (relacionado con la vida. La palabra antibiótico se refiere a aquellas sustancias que son sintéticas (como las sulfas y las quinolonas)

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden llegar a destruirlos.

En 1942, Waksman, que dos años más tarde descubriría la estreptomina, propone el término antibiótico para definir aquellas sustancias químicas de origen vivo y dotadas de actividad antimicrobiana.<sup>3, 18, 19, 29</sup>

Actualmente la función de las drogas antimicrobianas es la de matar o inhibir el crecimiento de los microorganismos patógenos para el hombre y los animales domésticos enfermos.<sup>3, 17</sup>

### PARA USARLOS SE REQUIERE UN DIAGNÓSTICO, NO CONFIAR EN LAS RECOMENDACIONES DE LA MERCADOTECNIA FARMACEÚTICA

### CLASIFICACION DE LOS ANTIMICROBIANOS CON BASE A SU ESTRUCTURA QUIMICA (LOS MAS CONOCIDOS)

<p><math>\beta</math>-Lactámicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilinas</li> <li>• Cefalosporinas</li> </ul>	<p><b>Polipéptidos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacitracina</li> <li>• Polimixinas (B y E)</li> </ul>
--	---

<p><b>Tetraciclinas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clortetraciclina (aureomicina)</li> <li>• Oxitetraciclina (Terramicina)</li> <li>• Tetraciclina (aeromicina)</li> <li>• Dimetilclortetraciclina (declomicina)</li> <li>• Rolitetraciclina</li> <li>• Doxiciclina</li> <li>• Metaciclina</li> <li>• Minociclina</li> </ul>	<p><b>Aminoglucósidos y Aminocitoles*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estreptomina y Dehidroestreptomina</li> <li>• Kanamicina</li> <li>• Amikacina</li> <li>• Gentamicina</li> <li>• Neomicina</li> <li>• Tobramicina</li> <li>• Apramicina*</li> <li>• Espectinomicina*</li> </ul>
<p><b>Cloranfenicol</b> <b>Tianfenicol</b> <b>Florfenicol</b></p>	<p><b>Quinolonas y Fluoroquinolonas</b></p> <p>Acido nalidíxico 1ª Generación Norffloxacin 2ª Generación Enrofloxacin 3ª Generación</p>
<p><b>Sulfonamidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absorción y excreción rápidas p. ejem. Sulfametacina.</li> <li>• Absorción rápida y excreción lenta p. ejem. Sulfametoxipiridacina</li> <li>• No absorbibles por vía digestiva p. Ejem. Sulfaquinoxalina</li> <li>• De uso específico p. ejem. Sulfacetamida</li> </ul> <p>Trimetoprim (es una diaminopirimidina)</p>	<p><b>Macrólidos y Lincosamidas*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritromicina</li> <li>• Tilosina</li> <li>• Lincomicina</li> <li>• Oleandomicina y troleandomicina</li> <li>• Josamicina</li> <li>• Tilmicosina</li> <li>• Rosaramicina</li> <li>• Pirlimicina*</li> </ul>
<p><b>Nitrofuranos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Furazolidona</li> <li>• Furaltadona</li> <li>• Nitrofurazona</li> <li>• Nitrofurantoina</li> </ul>	<p><b>Otros grupos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tiamulina (Diterpeno)</b></li> <li>• <b>Bacitracina</b></li> <li>• <b>Polimixinas (Polipeptídicos)</b> (colistina o polimixina E y Polimixina B)</li> </ul>

## DEFINICIÓN DE QUIMIOTERAPIA

**La Quimioterapia** es una rama de la farmacología que estudia el uso de sustancias químicas específicas en contra de patógenos definidos.



Debe tener efectos mínimos sobre el paciente, estudia asimismo la relación entre la estructura química y la actividad antiinfecciosa de los fármacos tanto en el huésped como en el agente patógeno.

## GENERALIDADES

Las bacterias no siempre son patógenas; por lo general viven en armonía simbiótica con los seres vivos, en nuestro sistema digestivo existe la E. Coli, hongos y otras bacterias que producen vitaminas útiles a nuestros sistemas biológicos. Pero su presencia se hace evidente cuando los tejidos vivos son dañados, momento en el cual se habla de destrucción tisular y se recurre a los antibióticos como arma terapéutica. Antes de la llegada de los medicamentos

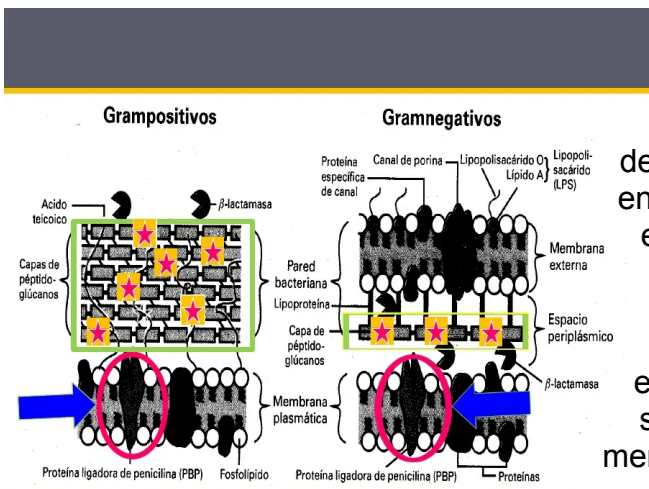
antibacterianos las infecciones eran tan temidas como en la actualidad existe el temor de contraer el SIDA. Inclusive una pequeña herida era capaz de producir infecciones sistémicas que podían matar al enfermo. La revolución francesa tuvo éxito gracias a que los soldados del rey estaban todos muy enfermos para combatir. Y la ausencia de medicamentos permitía que la mortandad fuera elevada. En los tiempos actuales la expectativa de vida de un ser humano es hasta de 84 años promedio, porque existen muchas vacunas y antibióticos que le ayudan a mantenerse sano.

Las bacterias como seres unicelulares poseen diferencias estructurales que les permite sobrevivir a través del tiempo<sup>1</sup>. Entre estas estructuras bacterianas es muy notable la membrana celular, que realiza funciones admirables para beneficio de las

bacterias. Entre estas, la membrana celular bacteriana cumple la de **defensa**.

Las bacterias **grampositivas** tienen una membrana celular que no es igual a la de las bacterias gramnegativas. La envoltura celular de la bacteria tiene varias estructuras. Primero tiene una **membrana citoplásmica** parecida a la de las células mamíferas, esta representa la **barrera semipermeable** con varios sistemas enzimáticos, como la **transpeptidasa**<sup>1</sup> que se encuentra en la superficie externa de la membrana citoplásmica. Enseguida cubriendo

a la membrana citoplásmica se encuentra la pared celular, que le da forma a la célula. Las bacterias gram negativas tienen además una membrana exterior con propiedades permeables, formada en su mayor parte por lípidos pero tiene cierto número de proteínas, que forman unos canales entre membranas llamados porinas, el espacio que existe entre las membranas celulares en las gram negativas se llama espacio periplásmico.



El vector que indica la fuerza de turgencia celular de la bacteria, es generado por la **presión osmótica** del contenido intracelular bacteriano. Cualquier desperfecto que sufra la pared celular de las bacterias provocará **estallamiento** del microbio. Muchos de los antibacterianos interfieren con la formación continua de la pared celular de las bacterias.

**Medicamentos antimicrobianos** son aquellos que toman ventaja de las diferencias estructurales y bioquímicas; o de ambas; entre el parásito y el huésped.

Un **antibiótico** es aquella sustancia que es producida por un microorganismo, y que a una concentración muy baja inhibe o mata a otros microorganismos.

Un **antimicrobiano** se define como toda aquella sustancia de origen natural, semisintética o sintética que mata o inhibe el crecimiento de un microorganismo causando poco o ningún daño al huésped.

Con base en el mecanismo que utilizan para afectar a las bacterias, los agentes antibacterianos se dividen en **cinco grupos**<sup>2</sup>:

1. Agentes que actúan interfiriendo directamente el metabolismo regenerador de la membrana celular bacteriana: penicilina, bacitracina, ristocetina, vancomicina, cicloserina y cefalotina.
2. Agentes que producen un efecto detergente y a la vez afectan la membrana celular: colistin, polimixinas, novobiocina, anfotericina, y nistatina.
3. Agentes que interfieren con la síntesis proteica modificando los mecanismos de duplicación genética, códigos genéticos y la síntesis de amino ácidos en los ribosomas: estreptomina, cloranfenicol, tetraciclinas, kanamicina, neomicina, gentamicina, paromomicina, y los macrólidos eritromicina y oleandomicina.
4. Agentes que interfieren con el metabolismo del ácido nucléico: griseofulvina.
5. Agentes que afectan al metabolismo intermediario: sulfonamidas y tuberculostáticos, como la isoniazida, ácido aminosalicílico y etambutol.
6. Agentes que actúan únicamente durante la replicación de los virus, inhibiendo la absorción o la penetración de los virus al interior de la célula, o inhibiendo su ensamblaje (armado) y su liberación.

También se clasifican según el poder **bactericida** o **bacteriostático**: por el tipo o grupo de microorganismos en los cuales ataca, un antibiótico puede agruparse entre aquellos con **amplio espectro** si su capacidad antibacteriana abarca tanto a bacterias gramnegativas como grampositivas:

tetraciclinas y cloranfenicol.

Serán de **espectro reducido** si sólo atacan a un grupo definido de bacterias por ejemplo: la penicilina ataca de preferencia a microorganismo grampositivos.

Por su capacidad antibiótica y sinergia entre sí se han distinguido dos grupos de antibióticos:

I. Antibióticos de **espectro reducido y medio** como penicilina, estreptomina, bacitracina, neomicina y polimixinas (sinérgicos entre sí).

II. Antibióticos de **amplio espectro**, como tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, novobiocina y sulfas (estos pueden antagonizar la antibiosis del grupo I).

Se puede afirmar, aunque con cierta reserva que pares del **grupo I son sinérgicos** entre sí, a veces aditivos, pero rara vez antagonistas entre sí.

Cuando se toman antibióticos del grupo I y del grupo II para atacar bacterias sensibles a la acción antibiótica del grupo I se ha observado que los **antibióticos del grupo II antagonizan la acción antibiótica del grupo I**. Esto es fácil de demostrar sobre todo con combinaciones de penicilina, estreptomina, y cloranfenicol, o con combinaciones de penicilina y tetraciclina.

Este **antagonismo no es una regla**, puesto que en algunos casos sucede que la actividad de los antibióticos del grupo I en vez de antagonismo producen una sinergia.

Un medicamento bactericida puede ser inhibido por otro bacteriostático, por ejemplo, la propiedad bactericida de la penicilina se basa en la interferencia con la regeneración de la pared celular bacteriana, lo cual provoca la lisis del microbio. Esto quiere decir que la penicilina será más eficaz contra microbios en crecimiento. Ahora bien, si la multiplicación y el crecimiento celular son frenados por un agente bacteriostático como las sulfas o la tetraciclina; impedirá que la penicilina ejerza su acción contra la pared celular bacteriana y el microbio puede llegar a sobrevivir.

La **sinergia** ("*synergía*", que significa "*trabajando en conjunto*") sólo ocurre si los antibióticos utilizados son eficaces contra el agente infectante, aún cuando la inhibición bacteriana producida por uno de ellos ocurra a concentraciones mayores de las recomendables desde el punto de vista terapéutico.

Para estudiarla se utiliza la titulación de tablero de ajedrez (Checkerboard), que representa gráficamente el comportamiento conjunto de 2 compuestos.(30) En este estudio, se introduce el cultivo bacteriano de interés a una concentración determinada, y se hacen diluciones de dos antibióticos, incluyendo valores mayores y menores de la

CIM (concentración inhibitoria mínima capaz de evitar el crecimiento) determinada previamente para cada agente por separado.

Por ejemplo: para tratar las endocarditis bacterianas en el hombre se han utilizado combinaciones de cloranfenicol y oxitetraciclina con penicilina cuando las combinaciones de penicilina y estreptomina han fallado. El mejor criterio para lograr una sinergia efectiva, es conocer el mecanismo de acción, que permite escoger los mejores para lograr la sinergia deseada.

## **MECANISMOS BACTERIANOS DE RESISTENCIA A LOS AGENTES QUIMIOTERAPICOS**

Cada vez es más evidente el problema que representa para la salud pública la resistencia bacteriana a los agentes quimioterápicos. Antes de la introducción de la quimioterapia antibacteriana moderna las enfermedades infecciosas agudas

constituían poderosas armas de la Naturaleza para disminuir la población humana y animal; en menor grado las infecciones microbianas crónicas también formaban parte del problema sin embargo con la introducción, primero de las sulfonamidas y más tarde de las penicilinas la acción devastadora de estas enfermedades fue detenida por el hombre. Ahora los agentes quimioterápicos antimicrobianos son los principales responsables de la gran densidad demográfica tanto humana como animal.

Por desgracia, las bacterias cuentan con la estrategia suficiente para contrarrestar la mayor parte de estos agentes quimioterápicos. La amplia utilización de ellos tanto en terapéutica antibacteriana como en nutrición animal, ha favorecido la selección de cepas bacterianas resistentes a tales agentes, por lo que cada día es más difícil la quimioterapia de las enfermedades infecciosas y seguramente en unos cuantos años alcanzar niveles alarmantes. La urgencia de este problema precisa establecer una estrategia para controlarla y evitar su propagación, para lo cual es necesario el conocimiento exhaustivo de los mecanismos que utilizan las bacterias en su resistencia.

Las bacterias sensibles a los agentes quimioterápicos pueden llegar a ser resistentes por cualquiera de dos mecanismos básicos: 1. Mutación 2. Adquisición de plásmidos de resistencia (plásmidos R).

### **Mutación**

Por definición, una mutación es todo cambio hereditario no debido a la incorporación de material genético exógeno. Las mutaciones son resultado de cambios en la secuencia nucleótida del ácido desoxirribonucleico DNA. Como resultado de este cambio, en la información genética se puede producir una gran variedad de manifestaciones fenotípicas, según el gen o genes que hayan sido afectados; una de estas manifestaciones puede ser la insensibilidad que la cepa mutada muestre ante algún agente quimioterápico. Esta resistencia puede deberse a la alteración del receptor celular o molecular para el medicamento en cuestión; o a la alteración en el sistema de transporte requerido para introducir el medicamento en la célula bacteriana. Otro posible mecanismo de resistencia resultado de mutaciones, es la alteración funcional de enzimas que intervienen en el mecanismo de acción antibacteriana mediada por el medicamento.

Por mucho tiempo se pensó que los antibióticos necesitaban estar presentes para que las bacterias desarrollaran la resistencia a los mismos; sin embargo, gracias a los experimentos clásicos de Luria, Delbruck y Lederberg, ahora se sabe que las mutaciones hacia la resistencia son casuales y suceden inclusive en ausencia del antibiótico correspondiente, y que este último solo ejerce un efecto selectivo sobre la población bacteriana al matar a las células sensibles o inhibir su crecimiento y permitir la proliferación de las células resistentes, las cuales constituyen la población predominante.

Gracias a un proceso de mutación y selección de mutantes pueden surgir cepas bacterianas resistentes a un agente quimioterápico, pero en ausencia de presión selectiva es difícil observar en la Naturaleza cepas mutantes resistentes a varios quimioterápicos.

En el laboratorio, por vía experimental pueden obtenerse cepas mutantes multirresistentes mediante mutaciones secuenciales en presencia de presión selectiva constante. Estas cepas son generalmente muy delicadas en cuanto a sus requerimientos metabólicos, y su manutención siempre es un problema, por lo que difícilmente prosperarían en condiciones naturales.

### **Adquisición de plásmidos de resistencia (plásmidos R)**

Por lo anterior, sería difícil encontrar en la Naturaleza cepas bacterianas multirresistentes originadas por un proceso de mutación y selección; sin embargo, en 1955 en Japón una cepa de *Shigella dysenteriae* resistente a cuatro quimioterápicos: tetraciclina, estreptomicina, cloranfenicol y sulfonamidas.

Este dato insólito fue seguido en los años siguientes de otros similares, de manera que pronto el aislamiento de bacterias multirresistentes del tubo digestivo fue un dato común.

Esta resistencia múltiple no podía explicarse en función de un proceso de mutación y selección, por lo siguiente:

- a) Del mismo paciente disentérico se aislaban cepas sensibles y multirresistentes del mismo microorganismo.
- b) La administración de un solo quimioterápico originaba la selección de una cepa multirresistente, en vez de permitir la selección de una cepa resistente a dicho fármaco.
- c) Muchos pacientes, aparte de excretar *Shigella* multirresistentes en las heces también excretaban cepas de *Escherichia coli* que mostraban el mismo patrón de resistencia.

Los investigadores japoneses descubrieron que la multirresistencia era transmisible por un mecanismo genético llamado **conjugación**, en el cual una célula bacteriana resistente actúa como célula macho y transmite la información genética de este fenotipo a una célula bacteriana que actúa como hembra mediante un apareamiento celular. El contacto entre las dos células se lleva a cabo gracias a un puente constituido por una estructura filamentosa de la célula macho llamada "**pelo sexual**". La síntesis de este "pelo sexual" es codificada por genes presentes en el plásmido. En este último existen genes que originan la autoduplicación y autotransferencia del mismo, así como los genes causantes de la resistencia per se. Los plásmidos son moléculas circulares extracromosómicas de DNA que tienen existencia autónoma en el citoplasma.

Los genes que dan origen a la resistencia generalmente forman parte de entidades genéticas definidas llamadas **transposones** (genes brincones). Estos son secuencias nucleótidas flanqueadas en ambos extremos por segmentos repetidos denominados "**secuencias de inserción**" (IS). Las cuales permiten al transposón insertarse en cualquier sitio del DNA mediante recombinación ilegítima, independientemente de que haya homología en las secuencias nucleótidas de ambos fragmentos recombinantes. Esta característica hace de los transposones entidades genéticas promiscuas que explican la evolución filogenética de los **plásmidos R**, en función de la inserción secuencial de varios transposones en un plásmido. Los genes de resistencia suelen

codificar por enzimas inactivadoras de los antibióticos (lactamasa-B, cloranfenicol, acetilasa, estreptomina, fosfotransferasa, etc.), si bien en algunos casos los mecanismos son diferentes. Aunque la **conjugación** es en general el mecanismo predominante utilizado por las bacterias gramnegativas para la transferencia de plásmidos R, en el caso de algunas bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus*, la **transducción** es el principal mecanismo empleado para el mismo fin. En la transducción el DNA procedente de la célula donante es acarreado por un virus bacteriano (bacteriófago) para subsecuentemente ser inoculado en la célula receptora. Algunas bacterias gramnegativas también utilizan este mecanismo. Esto es más fácil en las células bacterianas porque el núcleo no tiene membrana y en consecuencia los intercambios entre las estructuras celulares son más fáciles.

Independientemente del mecanismo utilizado para la transferencia de los plásmidos R, estos son transmisibles y su transferencia es un proceso “**infeccioso**” entre bacterias, por lo que constituye un problema de salud pública. Los parámetros que permiten estimar este problema son, entre otros, los siguientes:

1. La amplia variedad de huéspedes bacterianos para algunos plásmidos R, como *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, etc.
2. El número de marcadores de resistencia que se encuentran en plásmidos R. El número de antibióticos contra los cuales un solo plásmido puede codificar resistencia es variable: se han descrito plásmidos con siete u ocho marcadores diferentes. Algunos plásmidos R contienen, además de marcadores de resistencia a agentes quimioterápicos, genes que causan insensibilidad a algunos iones de metales pesados como el mercurio.
3. La mayor parte de los genes de resistencia encontrados en plásmidos R forman parte de transposones, cuya alta promiscuidad y capacidad de recombinación ilegítima los convierte en elementos muy activos en el desarrollo de nuevas combinaciones genéticas enriquecidas con genes de resistencia adicional, lo cual permite una evolución filogenética acelerada de los plásmidos R.
4. La selección de cepas multirresistentes por los agentes quimioterápicos utilizados indistintamente. Este aspecto incluye prácticas de abuso de los medicamentos en terapéutica veterinaria, terapéutica humana y nutrición animal. Resulta particularmente importante la continua presión selectiva ejercida por muchos agentes quimioterápicos, utilizados como promotores del crecimiento en animales de granja al incorporarse en las formulaciones de sus alimentos.

La Humanidad se encuentra ante una carrera “armamentista” entre el hombre y las bacterias: aquella procura obtener nuevos compuestos antimicrobianos para utilizarlos en el tratamiento de enfermedades microbianas, y las bacterias desarrollan un sistema genético que contrarreste esta acción. Por desgracia, los sistemas bacterianos de defensa están ganando terreno, con el resultado alarmante de que cada día es más difícil tratar las enfermedades microbianas con los medicamentos disponibles hoy en día.

*Escherichia coli* es capaz de sintetizar proteínas resistentes a los medicamentos incluso en presencia de antibióticos diseñados para detener el crecimiento celular. Ese es el hallazgo de un grupo de investigadores franceses que informaron hoy (23 de

mayo 2019) en Science . También descubrieron cómo las bacterias manejan esta hazaña: una bomba de membrana bien conservada transporta los antibióticos fuera de la célula, solo el tiempo suficiente para que las células reciban el tiempo para recibir el ADN de las células vecinas que codifica una proteína resistente a los medicamentos. [Science](https://doi.org/10.1126/science.aax6620) , doi: 10.1126 / science.aax6620, 2019

### COMO CONTROLAR LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

1. Administrar dosis terapéuticas por períodos cortos, 3 a 5 días. No usando los mas nuevos, y usar con inteligencia farmacológica primero los mas conocidos. Seleccionando los adecuados para la enfermedad bacteriana diagnosticada.
2. Aislar los animales enfermos de los sanos.
3. Restringir la venta libre de antibióticos. Un ganadero, una empresa farmacéutica, un veterinario sin escrúpulos buscará vender lo que a la empresa le interesa. Mientras que un ganadero y una farmacia o clínica veterinaria sin responsable usaran criterios empíricos.
4. No usar antibióticos de alta eficiencia clínica terapéutica como promotores de crecimiento. Buscar alternativas mas orgánicas

### PROBLEMA DE LA COMBINACION TERAPEUTICA DE LOS ANTIBIOTICOS

Esto no es nuevo ni tampoco evitable; se tenía que “idear” desde el momento en que existieron dos o más antibióticos a la mano. Un ejemplo bien conocido es la combinación de la penicilina con la estreptomina. la pregunta es: ¿Por qué se hizo esta combinación? Un médico que sabe que la penicilina ataca a gérmenes grampositivos y la estreptomina ataca a gérmenes gramnegativos, al enfrentarse a una infección mixta aguda pensaría en utilizar los dos a la vez para lograr mayor eficacia. Sin embargo, la cosa no es tan simple como en el ejemplo anterior; se complica con el advenimiento de antibióticos nuevos de eficacia “aumentada” cuando son estudiados in vitro; esto sirve de referencia para su aplicación in vivo. Es difícil decidir el tipo de combinación útil para cada caso; sin embargo, se pueden hacer algunas indicaciones generales que sirvan como guía por ejemplo: en experimentos in vitro se ha observado que:

- a) Al mezclar un medicamento bactericida con otro bactericida como la penicilina con la estreptomina se obtiene un efecto **aditivo** y no antagónico.
- b) La mezcla de un antibiótico **bacteriostático** con otro **bactericida** produce disminución en la actividad antibiótica de ambos. Caso similar puede presentarse cuando se mezcla la tetraciclina con penicilina.
- c) La combinación de dos bacteriostáticos no hace que se inhiban entre sí, como la tetraciclina y el cloranfenicol, y su efecto antibacteriano se considera como aditivo.

Lo anterior permite ver con desconfianza la combinación de antibióticos; pero hay excepciones dignas de tomarse en cuenta. Entre éstas la combinación del cloranfenicol con la estreptomina, la cual es muy útil para atacar neumonías producidas por *Klebsiella pneumoniae*, y la combinación de tetraciclina con estreptomina es eficaz para el tratamiento de la brucelosis.

Hay cuatro casos en los que sería **recomendable** utilizar **combinaciones** de **antibióticos**:

1. Cuando las **infecciones** bacterianas sean **mixtas**, como en bronquiectasia, peritonitis, otitis media aguda o crónica, y en las infecciones del sistema urinario.
2. Cuando la presentación de **resistencia** bacteriana a los antibióticos se **desarrolla con lentitud**.
3. Cuando se desea **aumentar** la **actividad terapéutica**, como en las infecciones por enterococos.
4. Cuando existen procesos **infecciosos graves** de **etiología desconocida** como en la endocarditis.

En México va a ser imposible mencionar productos farmacéuticos comerciales que contengan un solo compuesto antibacteriano. En consecuencia, no se mencionará el producto comercial que contenga un antibacteriano o bien una mezcla antibiótica aceptable. En este texto no se listarán algunas presentaciones comerciales.

### **Efectos adversos de los antimicrobianos**

Los efectos adversos de los antimicrobianos se pueden dividir en tres categorías: Alérgicos, Biológicos y Tóxicos.

#### **Las reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas son muy probables que se hagan presentes cuando los medicamentos se administran por la vía parenteral. En el caso de animales de alto valor zootécnico o monetario, es muy aconsejable realizar pruebas de sensibilidad medicamentosa. Sobre todo cuando se utilizan medicamentos como las penicilinas y las cefalosporinas que son las más usadas y las más posibles de causar problemas alérgicos.

#### **Efectos biológicos adversos de los antimicrobianos**

Además de los efectos directos que sobre los pacientes pueden producir los medicamentos, ejemplo lo es la alergia, los antimicrobianos también pueden producir efectos adversos de manera indirecta, por ejemplo afectando la flora gastrointestinal del paciente. La superinfección, en ocasiones llamada suprainfección, consiste en la presencia de una infección sobre la infección que ya está afectando al paciente. Esto sucede cuando un antimicrobiano deprime o inhibe a la flora normal o a un patógeno específico o a ambos, permitiendo que otro patógeno se establezca y prolifere. Este tipo de infecciones son comunes en las membranas mucosas como la intestinal, de la boca y de la vagina. Los patógenos más comunes causantes de las suprainfecciones son los hongos como *Cándida albicans*. Este problema se presenta sobre todo cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas. Uno de los casos especiales de efectos adversos biológicos lo es la enterocolitis inducida por antibióticos. Esta se presenta en varias especies incluyendo a los humanos, causada por el sobre crecimiento de *Clostridium difficile*, además de otros gérmenes. Entre los antimicrobianos que se concentran en exceso en el intestino con una actividad especialmente activa contra los anaerobios normales intestinales y que se asocian con la enterocolitis son: la ampicilina, las tetraciclinas, Lincomicina, entre



varios. Cuando la enterocolitis se hace presente y se detecta que es producida por *Clostridium difficile* el medicamento de elección es la vancomicina.

### **Efectos tóxicos de los antibacterianos**

Existen efectos tóxicos importantes que pueden poner en peligro la vida y que son muy desagradables para el paciente y su dueño y que pueden provocar problemas de adaptación a la medicación. Entre estos efectos se pueden mencionar el vómito, dolor abdominal, diarrea, mareos. Todos los cuales se desarrollan por periodos cortos de tiempo. Sin embargo algunos de los efectos desagradables pueden volverse importantes. Entre estos se puede mencionar a la minociclina la cual puede producir síntomas de mareo reversibles.

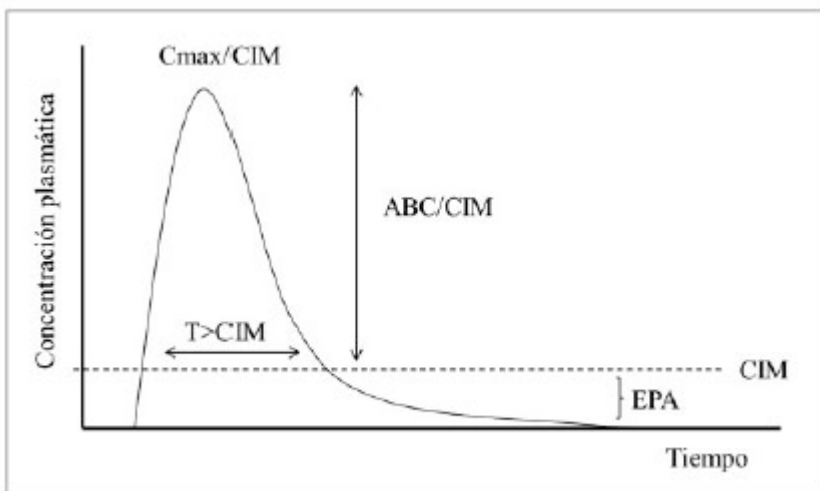
Sin embargo, algunos antimicrobianos pueden producir efectos tóxicos mas severos, entre estos se pueden mencionar los siguientes: **Nefrotoxicosis:** como la degeneración tubular proximal producida por los aminoglicosidos, como la gentamicina; o como las sulfas que pueden producir formación de cristales en el riñón. **Ototoxicidad:** Como la inducida por los aminoglicosidos que pueden producir disfunción de la coclea, con perdida permanente del oído, o que afectan al vestíbulo provocando mareos y falta de orientación. Ejemplo de estos es la gentamicina que puede dañar ambas estructuras. **Deformación y decoloración de huesos y dientes:** Sobre todo en los fetos en los recién nacidos y en pacientes jóvenes. El antibiótico clásico productor de estos efectos lo son las tetraciclinas. **Parálisis respiratoria tipo curare:** Que puede provocarse cuando se utilizan dosis muy elevadas de medicamentos como los aminoglicosidos. **Efectos adversos sobre el sistema inmune:** Inhibición de la transformación de linfocitos producida por algunos antimicrobianos, como la hipersensibilidad de tiempo retardado mediada por células. La producción de anticuerpos que se ve inhibida por sustancias tales como: anfotericina B, Cefoxicitin, doxiciclina, rifampin, cefotaxime, cloranfenicol, moxalactam, y la combinación trimetoprim – sulfametoxazol. Existen varios aspectos de la función leucocitaria polimorfonuclear (PMN) que son inhibidos por la acción de algunos medicamentos. La quimiotaxis es inhibida por los siguientes: amikacina, cloranfenicol, gentamicina, tetraciclina, anfotericina B, doxiciclina, rifampin y tobramicina. La fagocitosis es inhibida por medicamentos tales como: anfotericina B, doxiciclina y tetraciclina. La actividad antimicrobiana es inhibida por amikacina, cefalotina, gentamicina, sulfonamidas, tetraciclina y tobramicina.

### **PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA**

Estas pruebas han sido motivo de mucha preocupación, provocando fiebre de exactitud que en un momento dado pueden ser poco confiables para predecir la eficacia clínica de los antibióticos. Las pruebas de sensibilidad antibióticas mas empleadas son la **PRUEBA DE DILUCIÓN** y la **PRUEBA DE DIFUSIÓN EN AGAR**. Ambas son pruebas de laboratorio *in vitro* bajo condiciones estándar o patrón. La prueba de difusión en agar es la mas usada. Solo da una información cualitativa (o semicuantitativa) de la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos. Se deben realizar con cultivos puros de los patógenos aislados. Las *pruebas de dilución* son aquellas

con las cuales se preparan sustancias antimicrobianas en diluciones pares progresivas para que presenten rangos parecidos a los observables en los líquidos y tejidos de los pacientes medicados con las dosis recomendadas. La dilución mas alta de antibiótico a la cual ya no se observa un crecimiento bacteriano durante su incubación se le da el nombre de **CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA** (en inglés: minimum inhibitory concentration = **MIC**). Mientras que la concentración bactericida mínima es aquella que se encuentra a varias diluciones por encima de la MIC (minimum bactericidal concentration = **MBC**). Las categorías aceptadas para MIC son:

1. **SUSCEPTIBLE**, sucumbe a dosis normales.
2. **MODERADAMENTE SUSCEPTIBLE**, requiere dosis mayores.
3. **INTERMEDIO**, que requiere de la repetición de las pruebas MIC
4. **RESISTENTE**, no sucumbe a dosis alta tiende a producir resistencia.



Parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos para los antibióticos <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000600014>

## ANTIBACTERIANOS

En general, se clasifican por grupos de acuerdo con su estructura química, así tenemos:

### Sulfonamidas

De absorción y excreción rápida: sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina.

De absorción rápida y excreción lenta: sulfadimetoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfameter.

No absorbibles por el tubo digestivo: sulfaguanidina, succionilsulfatiazol, ptialilsulfatiazol.

De uso terapéutico especial: diaminodifenilsulfonas, sulfonilurea.

Sulfonamidas potencializadas: sulfametoxasol con trimetoprim, sulfadiacina con trimetoprim.

### Penicilinas y cefalosporinas

Penicilinas naturales: penicilina G, penicilina G benzatinica, penicilina G procaínica, penicilina G sódica, penicilina G potásica.

Penicilinas biosintéticas de amplio espectro: ampicilina y amoxicilina.

Estables a la penicilasa: cloxacilina, oxacilina, nafcilina, flucloxacilina, mecilina.

Activas contra pseudomonas: carbenicilina, ticarcilina.

Cefalosporinas inyectables: cefalotina, cefaloridina, cefazolina, cefacetile, cefafipirina, cefamandole, cefoxitina, cefuroxime. Bucales: cefalexina, cefradine. Intramamarias: cefoxazol, cefalonium. Lactamasas-B: ácido clavulánico, ácidos oxolinicos.

### **Antibióticos aminoglicósidos**

Estreptomina, neomicina, frameticina, gentamicina, kanamicina y tobramicina.

### **Antibióticos macrólidos**

Eritromicina, oleandomicina, espiramicina, tilosina.

Tetraciclinas

Clorotetraciclina, oxitetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, doxicilina, dimetilclorotetraciclina, minociclina, metaciclina.

### **Antibióticos de estructura especial**

Cloranfenicol, lincomicina, tiamulina, novobiocina, polimixina B, colistina, bacitracina, espectinomicina, rifamicinas.

### **Nitrofuranos**

Nitrofurazona, nitrofurantoina, furazolidona, furaltadona, nifulardezona, nifusoxime, nifurpirinol.

### **Quinolonas**

Ácido nalidíxico, enrofloxacin, ácido oxolínico, flumequina, ciprofloxacina, norfloxacina, enrofloxacin . ácido pipedimico.

### **Otros antibacterianos**

Ácido fusídico, etc.

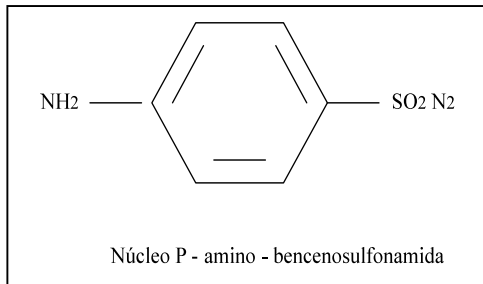
En la siguiente figura se pueden observar el como a nivel internacional los antibioticos se recomienda su uso de tal manera que se preserven los mas nuevos y mejores, usando los mas tradicionales.

En la base de la piramide se enumeran los de primera opción, como se observa en el vértice de la piramide se encuentra los antibióticos considerados como de 2ª o 3ª opción.

La farmacología nos guía en el uso correcto de los medicamentos, la farmacología no hace médicos. Pero sin la Farmacología el médico no es médico.

Es importante no caer en las manos de la mercadotecnia, debemos escoger los productos farmacéuticos, no por el nombre, escogerlos por la formulación en su etiqueta. El productor farmacéutico le interesa vender.

## LAS SULFONAMIDAS



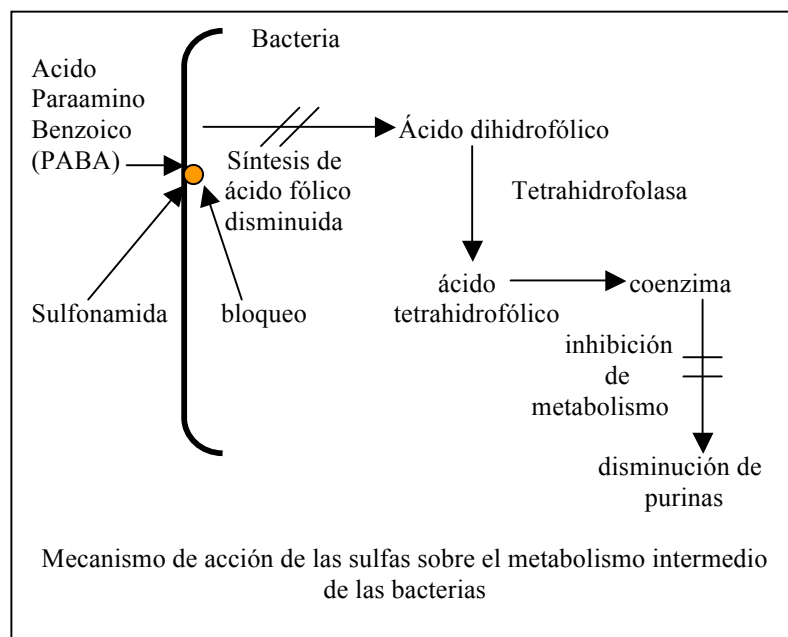
El núcleo de estos antibacterianos sintéticos es la O-amida del ácido sulfanílico, también llamado núcleo P-aminobenzeno sulfonamida. Son compuestos blancos cristalinos, su solubilidad en el agua depende de su pH. Como grupo, las sulfonamidas base son difíciles de disolver, con excepción de la sulfacetamida, la cual es muy soluble. las sulfonamidas son anfóteras por

naturaleza, es decir, forman sales con bases fuertes ( excepto la sulfaguanidina) o forman ácidos con ácidos fuertes. Las sales sódicas de sulfonamidas si son solubles en agua, por lo que se pueden aplicar por vía intravenosa; pero poseen un pH de 10.5 a 12.5, lo que las hace muy irritantes para aplicación intramuscular o subcutánea. Por este motivo las especies mayores solo aceptan soluciones de sulfonamidas sódicas para aplicación intravenosa de 10 a 25%, y en las especies menores no más de 5%.

La sulfacetamida es la excepción por poseer un pH casi neutro que permite su aplicación en el ojo (aplicación oftálmica).

### PROPIEDADES GENERALES

1. Las sulfonamidas base son muy insolubles como grupo (las unidas a radicales, como el sodio, son muy solubles)
2. Su solubilidad aumenta con el pH
3. Los derivados acetilados son menos solubles, excepto en el caso de las sulfa pirimidinas (sulfametazina, sulfamerazina y sulfadiazina).
4. Las combinaciones de sulfonamidas permiten mayor solubilidad total y disminuyen las posibilidades de daño renal (ley de la solubilidad independiente). Aunque este concepto con el paso del tiempo ha dejado de tener importancia debido a la presencia de sulfas de lenta excreción.



### MECANISMO DE ACCION.

En concentraciones terapéuticas bajas las sulfonamidas **son bacteriostáticas** porque interfieren con la asimilación del PABA por competición, lo que impide la formación de DNA y la bacteria no puede continuar sus procesos vitales y de reproducción. En concentraciones terapéuticas elevadas pueden ser bactericidas. Al disminuir su capacidad de proliferación infecciosa es susceptible de ser fagocitada por el sistema

reticuloendotelial del organismo huésped afectado. Esto se representa en la figura 3-2.

El **PABA** (ácido para-amino benzóico) es indispensable para las bacterias porque su membrana celular es muy gruesa e impide el libre acceso del ácido fólico. Lo que explica por que las bacterias necesitan fabricar su propio ácido fólico.

Además, se ha observado que las sulfonamidas son inhibidoras por competencia de una enzima bacteriana, la cual origina la incorporación del PABA a la secuencia metabólica que lo transforma en ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico.

En experimentos in vitro también se ha observado que al asimilar las bacterias al PABA lo integran a su sistema enzimático y forman análogos de las formas reducidas de ácido pterico, que pueden ser inhibitorias.

Las células que asimilan el ácido fólico del medio para llevar a cabo sus procesos vitales no son susceptibles a las sulfonamidas (como las células de los animales domésticos y el hombre).

El efecto antibacteriano de las sulfonamidas ocurre por competición con el PABA; si la concentración de PABA aumenta o de un compuesto similar, puede antagonizar el efecto de la sulfa.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Las sulfas poseen un amplio espectro antibacteriano que atacan a gérmenes grampositivos y a gramnegativos. Entre los gérmenes considerados susceptibles se encuentran: estreptococos, estafilococos, actinobacilos, pasteurelas, E. coli, Shigella, Vibrio, Klebsiella, Aerobacter, Proteus, Haemofilus, Neisseria, Plasmodium falciparum,, Diplococcus pneumoniae, coccidias y ciertos virus patógenos al hombre.

**DISTRIBUCIÓN.** Las sulfonamidas sódicas se distribuyen con bastante facilidad en todos los tejidos atravesando la barrera placentaria y hematoencefálica. La sulfadiazina se distribuye por todos los tejidos, pero el sulfisoxazol no atraviesa la barrera celular y, por consiguiente, sólo se distribuye en el compartimento plástico y en el intersticial. Su capacidad de difusión les permite llegar a los líquidos pleural, peritoneal, sinovial y ocular. En éstos la concentración de sulfonamidas libre es muy elevada: 50 y hasta 80% de la observable en sangre. La sulfadiazina y el sulfisoxazol atraviesan la barrera cerebral y pueden ser útiles en infecciones de las meninges.

Los niveles sanguíneos terapéuticos de las sulfas en los animales deben de presentar concentraciones plásticas de  $50\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$ , pero se ha observado que algunas sulfas son efectivas por debajo de esta concentración. En humanos la concentración terapéuticas se considera que debe estar dentro del rango de 80 a  $150\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$ . Para que los niveles terapéuticos se mantengan dentro del MIC se hace necesario que se repita la dosis cada 8 horas en animales de estómago simple; y asimismo repetir cada 12 horas la dosis en los rumiantes adultos. La administración oral en rumiantes no desequilibra la flora ruminal y permite mantener niveles terapéuticos adecuados.

**UNION A LAS PROTEINAS PLASMÁTICAS.** Las sulfas se unen a las superficie de las proteínas en sangre en especial pero no exclusivamente, a la albúmina. Este es un proceso fisicoquímico natural donde las cargas eléctricas de las moléculas proteicas reaccionan con las cargas eléctricas de los medicamentos. La cantidad de fármaco

unida depende de la concentración del medicamento; y de la concentración, en un momento dado, de las proteínas plásticas.

Supóngase que la concentración proteica del plasma se mantuviera a 7.5% entonces podrían establecerse los siguientes principios:

1. A medida que la concentración del medicamento aumenta, la cantidad del mismo unido a proteínas también aumenta.
2. A medida que la concentración del medicamento disminuye, el porcentaje o fracción de moléculas del mismo que se hallan unidas disminuye.

Las diferentes sulfas se unen en grado variable a las proteínas plásticas. Ejemplo: la sulfapiridina, sulfameracina, sulfatiazol y sulfametacina se unen alrededor de 60 a 70% a las proteínas plásticas. El sulfisoxazol y la sulfadimetoxina se unen hasta 90% a las proteínas plásticas las cuales no cruzan el epitelio vascular, excepto en cantidades muy pequeñas, por lo que cualquier medicamento unido a estas proteínas ser retenido en el compartimento vascular.

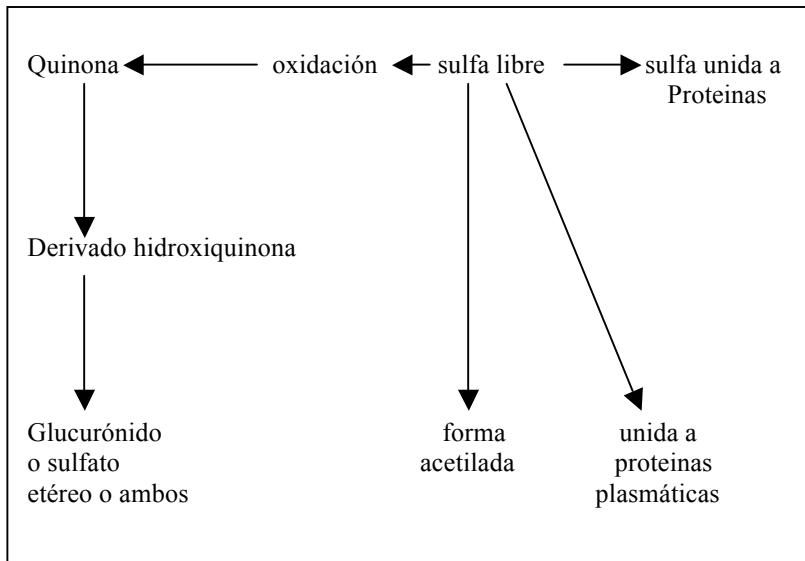
La fracción de sulfas no unida o libre (ultrafiltrable) es la que siempre está disponible para su distribución en el organismo. Al penetrar la sulfa en los espacios y tejidos orgánicos, los líquidos tisulares pasan hacia el compartimento plástico, diluyen el medicamento y lo liberan continuamente a la sulfa unida a las proteínas, para que, una vez liberada, también pase hacia los tejidos por ultrafiltraciones sucesivas. El medicamento unido a la proteína se considera de reserva, pero este concepto no es del todo correcto porque la cantidad total del medicamento unido sólo representa una fracción menor de la cantidad total del mismo.

Algunos medicamentos parecen competir con las sulfas por los sitios de unión con las proteínas plásticas. Entre éstas se encuentra la fenilbutazona o butazolidina, cuando estos están presentes la sulfa se desprende de su sitio de unión con las proteínas plásticas y aumenta su concentración en estado libre en el plasma, en forma bioactiva, lo cual sería útil para atacar infecciones sobreagudas pero esta manipulación farmacológica no se usa en veterinaria.

**METABOLISMO** Las sulfonamidas son metabolizadas por el hígado, pero también en varios tejidos del organismo. Una vez dentro del sistema orgánico pueden encontrarse en el plasma en diferentes formas según las distintas especies.

La acetilación es más frecuente en el hombre y se lleva a cabo principalmente en el hígado, aunque tejidos como el bazo, eritrocitos y leucocitos también pueden acetilar estos compuestos. La acetilación es una desventaja porque inactiva a las sulfonamidas y porque acetiladas son menos solubles (excepto las sulfapirimidinas). El porcentaje de acetilación en los diferentes animales domésticos varía bastante en los bovinos, la sulfapirimidina es acetilada alrededor de 15% y la sulfaquinoxalina casi 50%. El hombre forma gran cantidad de glucurónidos al administrársele sulfapirimidina, sulfamerazina o sulfametazina; 70% de una dosis de sulfadimetoxina es excretada como glucurónido, pero sólo se han podido detectar en los bovinos.

La sulfapiridina aumenta la excreción de glucurónidos en perros y conejos. En el hombre la sulfametoxipiridazina también se excreta conjugada al ácido glucurónico.



**EXCRECIÓN** La principal vía de excreción es el riñón, aunque son excretadas por bilis, secreciones intestinales y sudor. En la secreción láctea se encuentran cantidades insignificantes. Las sulfas no absorbidas en el tubo digestivo son excretadas por las heces. La velocidad de excreción de las sulfas por el riñón depende de la concentración de éstas en el plasma; a más, más y a menos, menos. Las sulfas

están sujetas a tres procesos diferentes en el riñón:

1. Filtración glomerular, donde la sulfas libres pasa hacia el túbulo renal como parte del filtrado glomerular (proceso pasivo)
2. Resorción por las células epiteliales del túbulo renal (proceso selectivo activo). Cada sulfas se resorbe en grado variable, lo cual es un método para mantener a la sulfas dentro del organismo animal por periodos prolongados, como la sulfadimetoxina que puede mantenerse en niveles terapéuticos por una semana con una sola dosis.
3. Secreción por las células tubulares hacia la orina.

**TOXICIDAD.** Las sulfonamidas sódicas en dosis excesivas o administradas rápidamente; pueden producir de inmediato un estado de toxicidad aguda. He aquí los síntomas o respuestas características de los bovinos con intoxicación aguda: midriasis, debilidad muscular, ataxia, colapso y posible muerte. También en rumiantes las sulfas pueden suprimir el flujo ruminal, y el uso continuo puede provocar depresión, diarrea y desarreglos hemorrágicos, porque la administración continua de sulfas disminuye las bacterias ruminales lo que puede suprimir la producción de vitamina K .

En el perro se han observado síntomas de toxicidad aguda con sulfanilamida y sulfapiridina, a dosis de 1 g/kg. de peso. Entre las manifestaciones de toxicidad destacan ptialismo, vómito, diarrea, hiperpnea, excitación, debilidad muscular, ataxia y rigidez espástica de las extremidades.

En gatos, la sulfanilamida puede producir un estado similar al de la anestesia, con espasticidad de las extremidades y disnea. Los efectos mencionados de toxicidad aguda demuestran la importancia de que las sulfas se administren lentamente cuando se aplican por vía intravenosa.

En aves pueden producir una disminución en la producción de huevos y cascarones muy delgados. Con la sulfaquinoxalina se han observado problemas de diatesis hemorrágicas.

**TOXICIDAD RENAL.** Aunque esta toxicidad es una consideración teórica, se pueden considerar los factores que pueden **precipitar** una **obstrucción renal** por sulfonamidas:

1. Solubilidad intrínseca del fármaco. Mientras más soluble a pH de 5 a 8, menos peligrosa ser ; por ejemplo, la sulfafurazona.
2. Grado de acetilación. A mayor acetilación menor solubilidad, excepto las sulfapirimidinas.
3. El pH urinario. Mientras más ácido sea con mayor facilidad precipitaran las sulfas.
4. Velocidad de excreción. A mayor rapidez de excreción, mayor cantidad de sulfa presente en el glomérulo.
5. Volumen de orina. A mayor producción de orina, menor oportunidad de precipitación.

La **prevención del daño renal** puede lograrse mediante las siguientes medidas:

1. Utilizando las sulfas más solubles, cuyos compuestos acetilados también sean solubles, como es el caso de las sulfapirimidinas: sulfamerazina, sulfametazina.
2. Empleando las sulfas mezcladas entre sí.
3. seleccionando sulfas de lenta excreción, lo que a su vez da lugar a menor número de dosis de mantenimiento.
4. Asegurando la hidratación adecuada durante el tratamiento con sulfas.
5. Administrando un alcalinizante general como bicarbonato de sodio, sobre todo si se sospecha acidosis. Para perros, 1 g cada 2 horas; caballos y bovinos, 20 g per os.

#### **TERAPEUTICA DE LA OBSTRUCCION RENAL POR SULFAS**

Por principio, es más difícil el tratamiento que la prevención. para el tratamiento lo más indicado es lo siguiente:

1. Dejar de administrar el fármaco.
2. Si hay hematuria, cólico y poca orina deben administrarse líquidos y alcalinos.
3. En caso de anuria, se debe cateterizar y aplicar lavado suave con solución de bicarbonato de sodio al 2.5%. Recuérdese que no se debe medicar con sulfonamidas a los animales deshidratados.

#### **TOXICIDAD CRONICA DE LAS SULFONAMIDAS**

- I. Una dieta continua con sulfonamidas a los animales de laboratorio les produce disminución de peso e inhibición del crecimiento.
- II. Esa misma dieta produce daño directo en el tejido hematopoyético y en sangre. En tratamientos de más de un semana es común encontrar agranulocitosis.
- III. Se presentan estados de hipoprotrombinemia por falta de vitamina K causada por las enterobacterias.
- IV. Inhibe la enzima anhidrasa carbónica, lo que puede producir acidosis generalizada. En aves no se forma el cascarón por inhibición de esta enzima, facilitadora de la secreción de sales de calcio.



V. Forma metahemoglobina, es decir: convierte la hemoglobina en metahemoglobina, sobre todo cuando la sulfonamida está conjugada con un glucurónido (es raro observar este efecto).

VI. Produce reacciones en la piel debido a hipersensibilidad, sobre todo en cerdos, vacas y caballos, pero son de poca importancia.

VII. Posee efectos antitiroideos porque interfiere con la absorción del yodo.

VIII. Fiebre a las sulfas. Se presenta sobre todo en la vaca y en el hombre después de la aplicación parenteral, quizá por la presencia de pirógenos en la solución.

IX. Neuritis periféricas. Ocurren cuando la ingestión es prolongada, sobre todo en aves, en las cuales se utilizan sulfas como coccidiostáticos.

X. Reproducción. Dan lugar a malformación fetal en ratones y ratas, atrofia de testículos, vesículas seminales y próstata en ratas.

**IMCOMPATIBILIDADES.** Las sulfonamidas son sustancias muy alcalinas, ya sea en polvo o en solución; esto las hace incompatibles con los ácidos y las aminas precipitables. También se observa que todos los anestésicos locales relacionados con el ácido paraaminobenzoico antagonizan el efecto bacteriostático de las sulfonamidas. Entre estos anestésicos cabe mencionar etilaminobenzoato, procaína, isocaina, butacaina, tetracaina y monocaina.

También los detritus celulares y el pus pueden antagonizar el efecto bacteriostático de las sulfas, porque al liberarse las purinas y la timidina de las células lesionadas, las bacterias disminuyen su apetencia por las sulfonamidas.

### **CLASIFICACION DE LAS SULFONAMIDAS POR SU ABSORCION**

Con base en la rapidez de su excreción y absorción pueden clasificarse en cuatro grupos:

1. Sulfonamidas de absorción y excreción rápidas: sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina.

2. Sulfonamidas de absorción rápida y excreción lenta: sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfameter, sulfacolorpiridazina.

3. Sulfonamidas no absorbibles en tubo digestivo, útiles para infecciones localizadas en el intestino:

sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol.

4. Sulfonamidas para usos terapéuticos especiales: diaminofenilsulfonas, sulfonilurea.

### **1. SULFONAMIDAS DE ABSORCION Y EXCRECION RAPIDA**

#### **SULFADIAZINA**

Es una sulfapiridina; cuando se administra una dosis total por vía bucal, esta se absorbe con rapidez (70 a 90%); alcanza niveles sanguíneos máximos tres a cuatro horas después de la administración. Desde el punto de vista bacteriostático se le considera la más activa, por su solubilidad y fácil difusión por los tejidos. Después de la aplicación subcutánea se obtienen niveles sanguíneos máximos dos a cuatro horas después de la administración. Para su aplicación se prefiere la vía bucal, pero en medicina veterinaria casi siempre es necesario utilizar la vía parenteral, de preferencia la intravenosa y en combinación con otras sulfas.

En grandes especies la sulfadiazina se puede administrar en concentraciones de 10 a 25%, y en pequeñas especies a no mayor de 5% disuelta en agua destilada, solución fisiológica salina o en solución 1/6 molar de lactato de sodio a pH de 7.5.

Recuérdese que teóricamente la sulfadiazina posee la mayor tendencia a la precipitación renal, por lo que se debe asegurar la hidratación adecuada de los pacientes.

Las altas concentraciones alcanzadas en el sistema renal la hace útil para tratar infecciones del conducto urinario. La combinación de sulfadiazina con trimetoprim es más eficaz contra las bacterias y más potente que la combinación sulfametoxazol - trimetoprim, porque gracias a su excelente solubilidad, la sulfadiazina es más difusible. Esta propiedad permite recomendar esta combinación en las infecciones respiratorias agudas, en las infecciones urinarias graves, en las heridas infectadas y en los abscesos.

El trimetoprim con sulfa se absorbe bien después de que se administra por la vía bucal, produciendo niveles máximos en una a cuatro horas después de administrarla. Su absorción es mucho más lenta cuando se administra por la vía subcutánea. Parece que en los ruminantes la sulfa -TMP queda atrapada en el compartimento ruminoreticular y asimismo parece que sufre cierto grado de descomposición.

La sulfa -TMP se distribuye muy bien en el organismo, cuando existe una inflamación de las meninges, entran al líquido cerebroespinal en una concentración de hasta 50% con relación a la concentración plasmática. Ambos medicamentos atraviesan la placenta y son secretados hacia la leche. El volumen de distribución del TMP en varias especies es como sigue: perros 1.49 L/kg. , en caballos fluctúa entre 0.59 hasta 1.51 L/kg. El volumen de distribución de la sulfadiazina en perros es de 1.02 L/kg.

La vida media ( $T_{1/2}$ ) del TMP en varias especies es: Perros 2.5 horas, caballos 1.91 hasta 3 horas, vacas 1.5 horas. Mientras que la vida media de la sulfadiazina en varias especies es: Perros 9.84 horas, caballos 2.71 horas y en vacas es de 2.5 horas. El TMP se desaparece rápido del plasma sin embargo persiste por mas tiempo en algunos tejidos.

Debido a que existen diferentes vidas medias para cada uno de los componentes de las mezclas de sulfa -TMP, y asimismo debido a que cada microbio presenta diferentes MIC en cada especie animal que afecta; es entonces muy difícil hacer recomendaciones precisas para su uso. Lo anterior provoca mucha discusión con relación a las recomendaciones de la frecuencia de su administración. Por ejemplo la combinación sulfadiazina -TMP se recomienda que se administre una dosis al día en perros y caballos, sin embargo el autor y muchos otros clínicos consideran que se debe aplicar dos veces al día cualquiera que sea la combinación utilizada.

**CONTRAINDICACIONES, CUIDADOS EN SU USO Y SEGURIDAD REPRODUCTIVA.** Es obvio que debido a su vía de excreción no debe administrarse a animales que presenten enfermedades renales o hepáticas, sobre todo en perros y caballos. También no es aconsejable administrarla a pacientes con discrasias sanguíneas. El uso seguro de la sulfa -TMP no se ha definido con claridad en animales preñados, pero se ha observado cierta incidencia de paladar hendido en estudios en ratas. También se observó un aumento en la mortalidad en conejos que

estaban recibiendo dosis altas de trimetoprim. En perros no se ha demostrado que el TMP provoque teratogenicidad.

**EFFECTOS ADVERSOS, ADVERTENCIAS.** Se han reportado efectos adversos de la combinación sulfa -TMP en perros, entre estos la Conjuntivitis Sicca que puede inclusive ser irreversible, también hepatitis neutrofilica con ictericia, vómito diarrea, anorexia, fiebre, anemia hemolítica, poliartritis, inflamación de la cara, polidipsia, poliuria y colestasis. Se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda, manifestándose como del tipo I o anafilaxis. También reacciones del tipo III o enfermedad del suero. Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser más comunes en las razas grandes de perros. Posiblemente los más susceptibles sean los Doberman Pinscher. En general en los perros las reacciones como anemias y agranulocitosis son muy raras. En gatos se han observado algunos efectos adversos entre los que se puede mencionar anorexia, leucopenias y anemias. En los caballos el autor ha observado prurito de corta duración después de la administración intravenosa. Asimismo cuando se administra por vía oral la combinación sulfa -TMP puede provocar diarrea. Si la solución concentrada al 48% se administra por vía intramuscular, subcutánea, o si se extravasa después de que se administra por vía intravenosa; se puede provocar inflamación, dolor y daño menor de los tejidos adyacentes.

**SOBRE DOSIS/TOXICIDAD AGUDA.** Cuando se administra una sobre dosis se pueden presentar síntomas que incluyen: malestar gastrointestinal como náusea, vómito y diarrea. Puede existir toxicidad directa al sistema nervioso central que se manifiesta por depresión, dolor de cabeza y confusión. Puede presentarse inflamación de la cara, depresión de la médula ósea y un aumento en las aminotransferasas plásticas. Cuando se administra una sobre dosis por vía bucal, se puede tratar lavando el estómago, cuidando el protocolo correspondiente a cada especie. Iniciando al mismo tiempo un tratamiento sintomático y la terapia de soporte necesaria. Si se procede a la acidificación de la orina con el fin de eliminar al TMP, recuérdese que la orina ácida favorece la precipitación de la sulfa, sobre todo cristaluria cuando la sulfadiazina es el componente de la mezcla. La diálisis peritoneal no es útil para retirar de la circulación al TMP o a la sulfa.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.** La sulfa -TMP puede prolongar el tiempo de coagulación en los pacientes medicados con anticoagulantes derivados de la warfarina. Las sulfonamidas en general pueden desplazar a algunos medicamentos de su punto de unión con las proteínas plásticas, entre los cuales se pueden mencionar: al metotrexato, la fenilbutazona, los diuréticos derivados de las tiazidas, los salicilatos, el probenecid y la fenitoina. Los antiácidos pueden disminuir la disponibilidad biológica de las sulfas si se administran juntos. El TMP puede disminuir el efecto terapéutico de la ciclosporina administrada por vía sistémica, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad.

**INTERACCIONES CON LOS ANALISIS DE LABORATORIO.** Cuando se determina la creatinina por medio de la reacción del picrato alcalino de Jaffe la sulfa-TMP puede provocar una lectura aumentada de hasta el 10%. Las sulfas pueden dar lugar a resultados falsos-positivos cuando se determina glucosa urinaria con el método de Benedict.

## **DOSIS**

**PERROS** Para infecciones susceptibles 30 mg/kg. por vía oral o subcutánea cada 12-24 horas. En caso de Nocardia duplicar la dosis. En caso de infecciones rutinarias 15 mg/kg. per os o subcutánea dos veces al día ambas vías. Para meningitis 15 mg/kg. oral o iv dos veces al día. Para mastitis 30 mg/kg. oral dos veces al día por 7 días. Para toxoplasmosis 15 mg/kg. oral dos o tres veces al día.

**GATOS** Para las infecciones susceptibles 30 mg/kg. oral o subcutánea cada 12 o 24 horas. En caso de Nocardia duplicar la dosis.

**VACAS:** 44 mg/kg. una vez al día im o iv suspensión al 48% 25 mg/kg. iv o im cada 24 horas. **Becerras:** 48 mg/kg. im o iv cada 24 horas.

**CABALLOS** Para infecciones susceptibles: 15 mg/kg. iv cada 8 - 12 horas. Potros 15 mg/kg. iv cada 12 horas. 24 mg/kg. oral, iv, im cada 12 horas.

**CERDOS** para infecciones susceptibles: 48 mg/kg. im cada 24 horas. El autor las ha utilizado con eficiencia en los brotes agudos de rinitis atrófica.

**AVES:** Sulfametoxazol -TMP suspensión oral (240 mg/5 ml): 2ml/kg oral dos veces al día. Es bueno para muchas infecciones entéricas y respiratorias por gram positivos y gram negativos. Sobre todo en polluelos alimentados a mano. Puede provocar vómito en **Macaos**. En las **Psitacidas** es útil para infecciones respiratorias y entéricas utilizando la suspensión inyectable al 24%: de la cual se administra 0.22ml/kg im una o dos veces al día. Para coccidiocis en **tucanes** y **minas** utilice sulfametoxazol -TMP en suspensión oral de 240mg/5 ml administrando 2.2ml/kg una vez al día por cinco días. En **polluelos de Psitacidas** alimentados a mano con infecciones respiratorias o entéricas utilice la suspensión de sulfametoxazol -TMP de 240mg/5ml administrando 0.22ml/30 gramos dos a tres veces al día por 5 a 7 días.

### **SULFAMERAZINA Y SULFAMETAZINA**

En la actualidad estas sulfas se usan combinadas y en mezclas triples combinadas con sulfadiazina. La sulfamerazina (la **mejor** para el **perro** y el **gato**) es rápidamente asimilada en el tubo digestivo y excretada con lentitud por el riñón; actúa sinérgicamente con la eritromicina en contra de algunos agentes patógenos. La sulfametazina (sulfadimidina o sulfametazina) es la **mejor para grandes especies**, se excreta por el riñón a menor velocidad que la sulfamerazina. La sulfametazina encuentra su mejor aplicación en el caballo y la vaca, en los cuales los niveles sanguíneos se mantienen elevados por periodos prolongados. El **cerdo**, la **oveja** y la **vaca** asimilan esta sulfa bastante bien por **vía bucal**. Su vida media biológica en cerdos es de 14 a 16 horas; una dosis intravenosa de 100 mg/kg. en grandes especies mantiene concentraciones de 5 mg/l durante 24 horas. La sulfametazina en los **bovinos** se recomienda para el tratamiento de la *Neumonía bacteriana*, del complejo respiratorio bovino, fiebre de embarque (*Pasteurella*), colibacilosis, pododermatitis necrótica, difteria de las terneras, metritis aguda, en ganado de engorda para mastitis aguda. En cerdos se recomienda contra la *colibacilosis porcina* y la *neumonía bacteriana*. En **gallinas** se recomienda contra *coriza infecciosa*, la *coccidiosis*, el *colera aviar agudo* (*Pasteurella multosida*) y la *pulorosis*. En **pavos** se recomienda contra la *coccidiosis* por *Eimeria meleagridis* y *Eimeria adenoeides*. Para que la terapéutica con sulfametazina sea efectiva adminístrese de inmediato al inicio de la enfermedad, calcule con eficiencia la dosis y continúe la medicación por lo menos durante tres días y hasta cinco días.

### **SULFASOMIDINA**

Es un isómero estructural de la sulfametazina; tiene la propiedad de unirse en grandes cantidades a las proteínas plásticas y es muy soluble incluso en pH ácido.

### **SULFISOXAZOL (SULFAFURAZOLA)**

Sólo se distribuye en los líquidos orgánicos extracelulares, es de absorción rápida, se utiliza principalmente para atacar infecciones del conducto urinario. Es muy soluble y seguro en cuanto a su excreción renal; no promueve el crecimiento cuando se mezcla con el alimento. Tiene la ventaja de atacar con eficacia a las bacterias gramnegativas como E. coli, Proteus vulgaris y Pseudomonas aeruginosa. También es eficaz contra algunos cocos grampositivos, por lo cual se le utiliza en el tratamiento de las infecciones urinarias del perro y del gato.

### **SULFAMETOXAZOL**

Es similar al sulfisoxazol, pero su absorción y excreción son un poco más lentas. Su uso va en aumento, sobre todo si se combina con trimetoprim para formar el compuesto **COTRIMOXAZOL** (BACTRIM). Es muy soluble y de poca penetración tisular, y su volumen de distribución mucho menor que el del espacio extracelular. Su farmacocinética es muy similar a la del trimetoprim, por lo cual esta combinación es muy útil por su sinergia antibacteriana. Información suplementaria sobre la combinación y sus dosificaciones consulte en líneas anteriores en donde se discute la sulfadiazina. La combinación con trimetoprima (Bactrim, Cotrimoxazol) es muy útil en el perro y el gato, especies en las cuales se utiliza la presentación para humanos con 48 mg/mL y en tabletas con 480 a 960 mg. Muchos clínicos lo consideran igual a la combinación de trimetoprim sulfadiazina.

Para aplicación intravenosa en afecciones del SNC de potrillos se utiliza el Bactrim en inyección muy lenta en dosis de 44 mg/kg.

### **SULFAMETILTIAZAZOL**

También llamado tiosulfil, es similar al sulfisoxazol. Sulfaetiltiazazol **El similar al sulfisoxazol.**

### **SULFACETAMIDA**

Es rápidamente absorbida en intestino y excretada por riñón. Su sal sódica casi neutra, propiedad única entre las sulfas, lo que permite aplicarla en sitios delicados como ojo, heridas grandes abiertas, y su aplicación intramamaria es una posibilidad aún no explotada. En solución estéril para aplicación oftálmica se usa al 30% y se aplica 0.1 ml cada dos a cuatro horas. En ungüento se usa al 10% y se aplica en el ojo cuatro veces al día, pero es menos potente que las otras sulfas porque su penetración es deficiente, tanto en los tejidos animales como en las bacterias; en veterinaria sólo se le ha dado aplicación en el tratamiento intramamario de la mastitis y combinada con otros antibacterianos.

### **SULFATIAZOL**

Es la más potente in vitro; sin embargo, in vivo es el menos potente porque se excreta con mucha rapidez y se tienen que utilizar grandes dosis para mantener niveles sanguíneos adecuados. Es una desventaja porque con bastante facilidad produce cristaluria renal. No es la mejor sulfonamida del grupo, quizá por poseer una vida biológica media de 1 a 2 horas. En su presentación comercial se encuentra

combinada con otros antibacterianos y antiinflamatorios para aplicación intrauterina. se recomienda administrar de una a tres dosis, pero la aplicación debe ser muy aséptica.

### **SULFAQUINOXALINA**

Es excretada rápidamente y posee características similares a las del sulfatiazol. Es la menos soluble de las sulfas y se utiliza de preferencia en prevención de la coccidiosis en las aves.

La dosis profiláctica recomendada es de 125 ppm en el alimento durante las primeras ocho semanas de vida de las aves. Para el tratamiento clínico de la coccidiosis se recomienda una dosis de 500 ppm en el alimento durante siete días.

En gallinas se utiliza en el control de brotes de coccidiosis por *Eimeria* spp. , se recomienda administrarla por dos a tres días, descansar tres días y administrarla por dos días más. Si reaparece la diarrea con sangre se repite el tratamiento en el alimento en concentración de 0.025%. Como precaución no cambie la cama si necesario, y no administre alimentos que produzca heces muy líquidas.

En pavos también se utiliza para el control de la coccidiosis por *Eimeria*, se aconseja administrar el tratamiento por 2 días, descansar 3 días, repetir otros dos días. Si necesario se repite el tratamiento. Como precaución no cambie cama a menos que sea obligado. No administrar dietas que provoquen heces líquidas.

Existe la posibilidad de que existan cepas de *S. gallinarum* sensibles a la sulfaquinoxalina en aves y pavos, para lo que se recomienda administrarla por dos a tres días, trasladando los animales a casetas con camas limpias. Si la infección se vuelve a presentar entonces se repite el tratamiento. Si el colera se establece en su forma respiratoria o en su forma crónica entonces utilícese alimento medicado con sulfaquinoxalina.

Cuando la cepa de *P. multosida* es sensible a sulfaquinoxalina en infecciones de aves, pavos, faisanes y codorniz causados por la bacteria se recomienda la sulfaquinoxalina en dosis y manejo igual al mencionado para el tratamiento del colera aviar.

En vacas y terneras se utiliza la sulfaquinoxalina para el tratamiento de la coccidiosis por *Eimeria* administrándola por 5 días.

En conejos también se recomienda la sulfaquinoxalina administrándola desde el momento del destete y sé continua por treinta días.

La sulfaquinoxalina se utiliza también en premezclas, combinada con amprolio, etopabato y otros fármacos, como tratamiento de la coccidiosis. La combinación de sulfaquinoxalina-pirimidina no es efectiva contra *Eimeria tenella*, pero la combinación resulta muy eficaz contra *E. Acervulina*.

## **2. SULFAS DE ABSORCION RAPIDA Y EXCRECION LENTA**

Dentro de este grupo de sulfas se clasifican las siguientes: Sulfametoxipiridazina, Sulfaetoxipiridazina, sulfadimetoxina, Sulfadimidina, 2-Sulfanilamido-5-metoxipirimidina (sulfameter)

**Sulfacloropiridazina** Este grupo de sulfonamidas se debe usar con cuidado; su dosificación debe mantenerse dentro de los límites posológicos adecuados. Calcule la

dosis con precisión. Son sulfas que poseen una elevada afinidad por las proteínas plásticas, pero medicamentos como fenilbutazona, oxifenilbutazona, sulfinpurazona y ácido salicílico pueden desplazarlas de su sitio de unión por competencia y provocar niveles elevados de sulfa libre, lo cual presenta serios peligros.

### **SULFAMETOXIPIRIDAZINA**

Se usa de preferencia en perros y gatos. Se absorbe rápidamente por el intestino. Una dosis per os produce niveles sanguíneos efectivos en una hora y concentración máxima en ocho horas. Esta concentración se mantiene por tres horas después empieza a descender cuatro días después se detectan niveles sanguíneos de 2 a 5%. Se une a las proteínas plásticas hasta 85% y sufre resorción renal, lo que permite menor número de dosis y menos frecuentes. Se recomienda que la sulfametoxipiridazina sea utilizada como terapia profiláctica o cuando se requiere su presencia por tiempo prolongado. **NO DEBE USARSE PARA TRATAR INFECCIONES AGUDAS.** Es similar a la sulfametazina, pero la resorción continua que sufre en el riñón le permite ser dosificada cada ocho días para mantener niveles constantes en infecciones no agudas. La dosis recomendada para todas las especies animales es de 25 mg/kg. administrada por vía bucal, subcutánea, intramuscular e intravenosa. Sólo se requiere una dosis diaria y el tratamiento dura tres días. Cuando sea necesario tratamiento profiláctico, la dosis se administra cada tres y ocho días.

### **SULFAETOXIPIRIDAZINA**

Esta sulfa se absorbe rápidamente cuando es administrada por vía bucal a cerdos, ovejas y vacas, con una vida biológica media de 15 horas en cerdos, 11 en ovejas y 10 en vacas.

### **SULFADIMETOXINA**

De larga duración y se absorbe rápidamente en intestino y se excreta con lentitud por el riñón; una dosis bucal alcanza niveles sanguíneos máximos en cuatro a seis horas y a las 24 horas estos son de 6 a 15 µg. Las indicaciones para su uso son las mismas que las mencionadas para la sulfametoxipiridazina. Tiene su mejor aplicación en el perro y en el gato, ya que es agradable al paladar. En estas especies se utiliza en el tratamiento de las infecciones respiratorias, genitourinarias, entéricas y de los tejidos blandos. También se ha utilizado para el tratamiento de la coccidiosis canina. En caballos es recomendable en el tratamiento de infecciones respiratorias producidas por *Streptococo equi*. En el ganado bovino se puede utilizar para el tratamiento del complejo de la fiebre de embarque, difteria de las terneras, neumonías bacterianas y la pododermatitis. En aves se recomienda en el tratamiento de la coccidiosis, el colera aviar y la coriza infecciosa. **Farmacocinética.** Se absorbe y se distribuye con facilidad en los perros, gatos, cerdos y ovejas. Su volumen de distribución es de 0.17 L/kg. en ovejas y de 0.35 L/kg. en vacas y caballos. La sulfadimetoxina se une a las proteínas plásticas en gran proporción. Y en la mayoría de las especies se acetila en el hígado produciendo acetilsulfadimetoxina. En los perros es poco metabolizada y se excreta sin cambio por vía renal. En el riñón se reabsorbe con mucha eficiencia en los túbulos renales. Su vida media es de 14 horas en cerdos, 15 horas en ovejas y de 11.3 horas en caballos.

Se administra sola o combinada con ormetoprim para uso en perros y aves, para resolver problemas de coccidiosis

**DOSIS: PERROS** para las infecciones susceptibles 50 mg/kg. oral, intravenosa si no existe alternativa se puede administrar también por intramuscular. La dosis se administra cada 24 horas. En la coccidiosis canina 50 mg/kg. en primera dosis oral y seguida de una administración diaria de 25 mg/kg. por 15 días. Cuidar que los animales tengan terapia de soporte y buena alimentación con suficientes líquidos mientras dure la medicación. **GATOS** para las infecciones susceptibles 50 mg/kg. por día por vía oral, intravenosa y puede si necesario aplicarse por vía intramuscular por 3 a 5 días. En la coccidiosis felina el primer día 50 mg/kg. seguida de 25 mg/kg. diario por 15 días. Cuidar terapia de soporte, administrar buena alimentación y líquidos en abundancia.

**BOVINOS** para las infecciones susceptibles 100 mg/kg. por vía oral, intravenosa o intramuscular diariamente por 3 a 5 días.

**INFORMACION PARA EL DUEÑO DEL PACIENTE:** Los animales deben tener libre acceso al agua, y no sufrir de deshidratación mientras se encuentran bajo tratamiento.

### **SULFADIMIDINA** (sulfametazina)

Es una de las más empleadas en medicina veterinaria y tiene la particularidad de que puede reabsorberse hasta en un 80% en los túbulos renales. Un 70% del medicamento se une a las proteínas plásticas. La dosis, en todas las especies, es de 200 mg/kg. por vía intravenosa seguida de 100 mg/kg. cada 24 horas; en bovinos y ovejas puede emplearse la misma cantidad por vía intraperitoneal; y en las aves, para el tratamiento de la coccidiosis, se administra a razón de 200 ppm/cinco días disuelto en agua. Por vía parenteral se administra en soluciones del 33% y del 20%, siendo posible su administración por vía subcutánea en grandes especies, pero para el tratamiento de enfermedades agudas es recomendable utilizar la vía intravenosa lenta.

### **2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina**

También llamada Sulfameter, sus propiedades son similares a las de la sulfametoxipiridazina.

### **SULFABROMOMETAZINA Y SULFABROMOMERACINA**

Son derivados de la sulfametacina, poseen la cualidad de mantener niveles sanguíneos más prolongados que sus homólogos no halogenados, sobre todo en el ganado bovino. La sulfabromometacina se ha utilizado para atacar la coccidiosis y la necrosis de las patas en los bovinos. Producen niveles sanguíneos rápidos, con una duración de 48 a 72 horas

### **SULFAFENAZOLE**

Esta sulfa también se utiliza en otros países y se considera que es de acción prolongada. Se indica su uso en la vaca aunque en esta especie su vida media es de 2.5 horas, en consecuencia debe administrarse con mas frecuencia para poder mantener niveles terapéuticos adecuados.

### **SULFACLOROPIRIDAZINA SÓDICA**

Es una sulfa de acción corta e intermedia, muy soluble en la orina a pH normal. En solución inyectable se debe proteger de la luz y también debe de protegerse de la congelación. En suspensión para administración oral se debe almacenar a temperatura ambiente y evitar su congelación. En bolos y en polvo se debe mantener a temperatura ambiente y evitar las altas temperaturas, <40°C. Como todas las



sulfonamidas, esta sulfa es bacteriostática cuando se utiliza por si sola, compiten por el PABA interfiriendo con la formación del ácido fólico de la bacteria. **Espectro antibacteriano:** Ataca a gérmenes gram + entre los que se mencionan a los estreptococos, estafilococos, Bacillus antracis, Clostridium tetani, C. perfringens, también ataca a varias cepas de Nocardia. En vitro tiene actividad en contra de algunos gérmenes gram -, como Shiguella, Salmonella, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pasterella y Proteus. También es activa contra rickettsias y protozoarios como Toxoplasma y Coccidias. Las sulfas pierden mucha de su capacidad antibacteriana en presencia de pus, tejido necrótico o en las áreas con daño celular muy extenso. El efecto de la sulfaclorpiridazina se establece rápidamente en varias especies de animales después de que se administra por la vía oral y parenteral. Comparando con otras sulfas en dosis iguales administradas por vía oral en perros producen concentraciones sanguíneas que alcanzan niveles máximos en 1 a 3 horas. Las concentraciones sanguíneas disminuyen a 1 - 2 mg% 12 horas después y la sulfa se excreta totalmente por vía urinaria en 48 horas. El comportamiento de esta sulfa en vacas y cerdos es muy similar. **Usos** de la sulfaclorpiridazina. Se recomienda para el tratamiento de la diarrea de las terneras menores de un mes causada o complicada con E. coli. En cerdos también se recomienda en el tratamiento de la colibacilosis. **Dosis:** Bovinos 33 - 50 mg/kg. cada 12 horas en casos de neumonía por cinco días. En terneras 33 a 50 mg/kg. por 1 a 5 días. En cerdos 50 mg/kg. cada 12 horas por 3 a 5 días, en el agua de bebida también se puede administrar con eficiencia.

Existen presentaciones farmacéuticas combinadas con Trimetoprim para uso primario en caballos. Con dosis de 5 mg/kg de trimetoprima y 25 mg/kg de sulfaclorpiridazina,

### **SULFAS COMBINADAS CON TRIMETOPRIM O SULFAS POTENCIADAS**

Las propiedades farmacológicas del trimetoprim se discutirán mas adelante sin embargo en esta sección se hará mención de algunas de sus propiedades, con el fin de complementar la información relacionada con la combinación de las sulfas. Las sulfas combinadas con el trimetoprim reciben el nombre de cotrimoxazole, entre las sulfas combinadas con trimetoprim se han utilizado la sulfadiazina, el sulfametoxazole y otras como la sulfadimidina. Por si solas las sulfonamidas son bacteriostáticas mientras que el trimetoprim es bactericida, al combinarlas las sulfas con trimetoprim las sulfas se vuelven bactericidas. Las sulfas potenciadas inhiben secuencialmente a las enzimas que participan en la fabricación del ácido fólico, inhibiendo la síntesis bacteriana de timidina. La sulfonamida bloquea la transformación del ácido para amino benzoico (PABA) en ácido dihidrofólico (DFA), mientras que el trimetoprim boquea la conversión del DFA en ácido tetrahidrofólico porque inhibe a la dihidrofolato reductasa. La proporción óptima in vitro para atacar a la mayoría de las bacterias susceptibles es de 1:20, es decir una parte de trimetoprim y 20 partes de sulfa. Pero se ha informado de acción sinérgica efectiva con proporciones de 1:1 y hasta de 1:40. Se considera que es más importante la concentración sérica de trimetoprim que el de la concentración de sulfa. El MIC trimetoprim para la mayoría de las bacterias susceptibles está por encima de 0.5 mcg/ml. El espectro antibacteriano de las sulfas potenciadas es bastante amplio, y entre las bacterias gram+ susceptibles se pueden mencionar a la mayoría de los estreptococos, muchas cepas de estafilococos y Nocardia. También son susceptibles gran número de bacterias gram- entre ellas a las de la familia Enterobacteriaceae, pero no afecta a Pseudomonas aeruginosa. La

combinación de antibacterianos también puede afectar a algunos protozoarios como *Pneumocystis carinii*, coccidias y toxoplasma. Tal parece que las sulfas potenciadas no son efectivas contra la mayoría de los gérmenes anaerobios. La resistencia es difícil de establecer, y cuando se presenta es mediada por plásmidos.

**FARMACOCINÉTICA:** La sulfa trimetoprim (S+TMP) se absorbe bien cuando se administra por la vía oral, dando niveles máximas en 1 a 4 horas después de la administración. Se absorbe con mas lentitud cuando se administra por vía subcutánea. En los rumiantes se ha informado que el TMP queda atrapado en el rúmen-retículo y sufre cierto grado de descomposición cuando se administra por la vía oral. La distribución orgánica del S+TMP es bastante buena, y cuando las meninges se encuentran inflamadas las atraviesa logrando concentraciones en el liquido cerebrospinal en concentraciones de hasta 50% con relación a la concentración plasmática. Los dos medicamentos atraviesan la placenta y se difunden hacia la leche. El volumen de distribución en diferentes especies es de 1.49 L/kg. en perros y de 0.59 hasta 1.51 L/kg. en caballos. El volumen de distribución de la sulfadiazina en perros es de 1.02 L/Kg. La S+TMP se excreta sin cambio por vía urinaria por filtración glomerular y secreció tubular, sufre cierto grado de metabolismo en el hígado. Las sulfas son acetiladas y conjugadas con ácido glucurónico y el trimetoprim da lugar a óxidos y metabolitos hidroxilados. Es posible que el TMP se metabolize de manera mas extensa en el hígado de los rumiantes. La vida media del TMP en diferentes especies es de 2.5 horas en perros, 1.91 hasta 3 horas en caballos y 1.5 horas en vacas. La vida media de la sulfadiazina en diferentes especies es de 9.84 horas en perros, 2.71 horas en caballos y 2.5 horas en vacas. A pesar de que el TMP desaparece con rapidez del plasma, permanece por mas tiempo en los tejidos.

**EFFECTOS ADVERSOS:** Se han observado efectos adversos en perros entre las que se puede mencionar a la keratoconjuntivitis sicca que en ocasiones puede ser irreversible; también se ha observado la hepatitis neutrofilica aguda acompañada de ictericia, en otras ocasiones se ha observado la presencia de vómito, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, inflamación de la cara, polidipsia, poliuria y colestasis. Es posible que se puedan presentar problemas de reacciones de hipersensibilidad aguda manifestándose como del Tipo I o anafilaxia, o reacción del tipo III o enfermedad del suero. Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser mas comunes en las razas grandes de perros. Los Doberman Pinscher resultan ser los más susceptibles. En los gatos se han presentado reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan con anorexia, leucopenia y anemia. En los caballos se ha observado que después de la inyección intravenosa se precipita una reacción de prurito; y cuando se utiliza terapia oral con S + TMP se puede presentar diarrea en algunos caballos.

### **DOSIS**

**PERROS:** 30 mg/kg. cada 12 horas por 3 a 5 días, cuando se encuentra presente *Nocardia* entonces se debe duplicar la dosis. En casos de mastitis 30 mg/kg. oral dos veces al día por 7 días.

**GATOS:** 30 mg/kg. cada 12 horas oral por 3 a 5 días y cuando *Nocardia* está presente se duplica la dosis.

**BOVINOS:** 25 mg/kg. i.v., i.m. cada 24 horas por 3 a 5 días y en becerras 50 mg/kg. cada 24 horas.

**CABALLOS:** 15 mg cada 8 a 12 horas por 3 a 5 días. En potros 15 mg/kg. i.v. cada 12 horas por 3 a 5 días.

**PORCINOS:** 48 mg/kg.

**AVES:** Se utiliza la suspensión oral que tiene 240 mg en 5 ml y se administran dos ml por vía oral dos veces al día, es buena para el tratamiento de infecciones entéricas producidas por gram- y gram+. En Macaos puede presentarse el vómito. Para las infecciones entéricas y respiratorias en **Psitacidas** se utiliza la suspensión inyectable al 24 % administrando 0.22 ml por Kg. intramuscular uno o dos veces al día. Para coccidiosis en **tucanes** y **minas** se usa la suspensión oral con 240 mg en 5 ml a razón de 2.2 ml/kg. , pero también se puede mezclar en el alimento. Para las infecciones entéricas y respiratorias en **bebés de Psitacidas** alimentados a mano se usa también la suspensión oral a razón de 0.22 ml/30 gramos de peso vivo. Existen muchas otras sulfonamidas en el mercado comercial, de las cuales algunas no tienen respaldo en la literatura técnica científica que permita estudiar sus ventajas y desventajas. Otras son sulfas de uso común cuya literatura estuvo en auge hace varias décadas y sus propiedades terapéuticas corresponden a las de las sulfonamidas en general; por ejemplo: Sulfadimetilpirimidina, Sulfadoxina, Sulfametopiracina, Sulfamonometoxina, Sulfatolamida, Sulfortimidina.

### **TRIMETOPRIM-ENROFLOXACINA**

Comercialmente se han realizado combinaciones de trimetoprim con Enrofloxacin por que esta fluoroquinolona es muy activa contra infecciones por bacterias gram -, en aves la Enro tiene un sabor amargo y debe hacerse palatable con jarabe de lactulosa o de frutas.

En ratas se usa Enro con Trimeto resultando un aumento en la concentración de estos dos antibióticos en el plasma, lo cual puede ser una buena razón para sugerir su uso en otras especies como las aves (Shoi et al., 2014). Cuando se combinó Enro con Trimeto en contra de *E. coli*, *P. hemolytica*, *S. aureus*, *S. choleraesuis* y *S. typhimurium* se presentó un efecto sinérgico 10 veces mayor comparando con el efecto antibiótico de Enro y Trimeto por si solos (Choi et al., 2012)

Dosis de Trimetoprim recomendada: 50-100 mg/kg. de sulfametoxazole y 10 a 20 mg/kg. de trimetoprim. En pequeñas especies, cada seis horas por tres días; en grandes especies, cada 12 a 14 horas por 3 a 5 días.

**AVES** dosis oral de 10 mg/kg de trimetoprim, produce los niveles más altos a las 4 horas post administración y la vida media de eliminación fue calculada en 4.7 horas; su persistencia en los tejidos es de unas 96 horas, posterior a la terminación del tratamiento.

**PERROS:** Muy útil en infecciones urinarias con eficacia de hasta mas del 80%

### **3. SULFONAMIDAS NO ABSORBIBLES POR EL TUBO DIGESTIVO**

Las infecciones del tubo digestivo representan una parte importante en los problemas de enfermedad animal. Por esta razón las sulfas entéricas son muy útiles para tratar infecciones entéricas. Esto se debe a que en el intestino son altamente ionizadas, por tal motivo permanecen en la ingesta donde ejercen una acción bacteriostática y bactericida, sobre todo en las bacterias coniformes.

**SULFAGUANIDINA**

Es una combinación de sulfanilamina con guanidina. No solubiliza en álcalis y se absorbe poco por el tubo digestivo. En el hombre sí se absorbe hacia torrente sanguíneo en grandes cantidades y es excretada por la orina en forma acetilada. Se ha utilizado en el hombre y en los animales para el tratamiento de enfermedades entéricas, pero a la fecha ha sido reemplazada por la sulfatidina y la sulfasuxidina.

**DOSIS**

**Ternero; Potro:** Inicial 130 mg/kg. y 90 mg/kg. cada 12 horas (4 días)

**Oveja, Cerdo:** 1er. día 300 mg/kg. y tres días después, 180 mg/kg.

**Perro, Gato:** Inicial 180 mg/kg. manteniendo 90 mg/kg. cada 8 horas

**SUCCINILSULFATIAZOL (SULFASUXIDINA)****FTALILSULFATIAZOL (Sulfatidina)**

No son activas in vitro; y son muy eficaces in vivo al igual que la sulfaguanidina. En el tubo digestivo son hidrolizadas por las bacterias al liberar sulfatiazol y los radicales del ácido succínico y ácido ptálico, respectivamente. En este caso el sulfatiazol parece no absorberse. En una infección entérica por *Escherichia coli* las cuentas bacterianas se pueden reducir desde 10 millones a menos de 100 con dosis diarias de 1 g/kg.

Estos compuestos alcanzan concentraciones de 100 a 200 mg por ciento en las heces. Cuando se deja de administrar el medicamento, la flora bacteriana vuelve rápidamente a la normalidad. Poca cantidad de sulfa es absorbida y es rápidamente excretada por el riñón. La sulfatidina es la más potente contra las bacterias coniformes y produce menos heces líquidas; es efectiva aun en la presencia de diarrea acuosa y se prefiere a la sulfasuxidina. El uso continuo de sulfatidina y sulfasuxidina por cinco días prolonga el tiempo de sangrado del hombre, lo cual puede producir hemorragias graves. El medicamento destruye a los organismos bacterianos útiles que sintetizan la vitamina K (*B. subtilis*, estafilococos y cepas no patógenas de *E. coli*). Se pueden evitar o tratar estos efectos con la administración de vitamina K por vía bucal o parenteral.

**PTALILSULFACETAMIDA (Talamid).** Es un derivado de Ácido ptálico de la sulfacetamida. Se dice que es capaz de difundirse hacia la mucosa intestinal en mayor concentración que cualquier otra sulfa y por eso es más efectiva para controlar patógenos intestinales como *Shigella*.

**USO GENERAL DE LAS SULFAS ENTÉRICAS EN CARNÍVORO Y OMNÍVOROS:**

- a) Tratamiento de enfermedades infecciosas entéricas.
- b) Esterilización del intestino antes y después de su cirugía; es posible combinarlas con neomicina y otros antibióticos.
- c) Tratamiento de infecciones del conducto urinario con bacterias coniformes.

Obsérvese que las sulfas para uso general también son útiles en el tratamiento de las enfermedades entéricas, por ser secretadas en los jugos intestinales en buena concentración, sobre todo en contra de microorganismo que se alojan en las criptas de las mucosas.

**4. SULFAS PARA USOS TERAPEUTICOS ESPECIALES**

Este tipo de derivados sulfamídicos se usan poco en la clínica veterinaria.

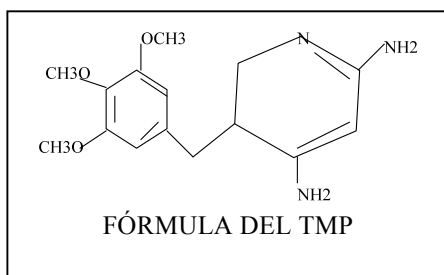
### INTERACCION MEDICAMENTOSA CON LAS SULFONAMIDAS

Resumen las interacciones que se pueden presentarse entre las sulfonamidas y otros medicamentos.

SULFONAMIDAS	INTERACCION CON	EFEKTOS POSIBLES
Sulfadiazina, sulfametoxasol, sulfapiridina y suofisoxasol	Anestésicos locales	Disminuyen la actividad
Sulfacetine, sulfasalacine	Benzocaina, procaina, tetracaina y butacaina	Disminuyen la actividad antibacteriana del ácido Para-aminobenzoico
Sulfisoxasol	Tiopental y metroxanate	Impide la conjugación del Tiopental y metroxanate con proteínas plásticas.
Sulfalazine	Fenobarbital	Se aumenta la secreción biliar de sulfalazine.
	Digoxin	Disminuye la biodisponibilidad de la digitalis
Sulfametoxasol	Anticoagulantes orales	Disminuye el metabolismo hepático de los anticoagulantes
Sulfisoxasol, sulfametazona y sulfametazina	Tolbutamide y clorpropamide	Inhibe el metabolismo de hipoglucemientes

### INHIBIDORES DE LA DIHIDROFOLATO REDUCTASA TRIMETOPRIM ORMETOPRIM ADITOPRIM

#### TRIMETOPRIM (TMP) (Fuentes, 2018)



Deriva de las 2,4 diamino-pirimidinas que se usaron para tratar la malaria. Posee una capacidad bacteriana contra gérmenes grampositivos y gramnegativos. Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa que interviene en la formación del ácido folínico; así evita la formación de metabolitos esenciales en el soma bacteriano y de algunos protozoarios. No afecta a las células de los

mamíferos. Se le llama potenciador de sulfas.

El trimetoprim inhibe de manera competitiva la enzima dihidrofolato reductasa de todas las células vivas, pero tiene la ventaja de inhibir la enzima de las bacterias y plásmidos a concentraciones cincuenta mil veces menor que la necesaria para afectar a células de animales domésticos y al hombre. La carencia de ácido tetrafolínico impide las reacciones de transferencia de un carbono, necesario para la síntesis de algunos aminoácidos entre los que se puede mencionar a la glicina y a la metionina, y asimismo se inhibe la formación de purinas y de timidina para que finalmente se inhiba la formación de DNA y de RNA y de proteínas. Debido a que se requieren cantidades

estoiquimétricas (pequeñísimas) de ácido tetrahidrofólico para que por medio de la timidilato sintetasa se lleve a cabo la biosíntesis de timidina, se sugiere que esta es la reacción crítica que se inhibe por la acción del trimetoprim. La presencia de pus puede inhibir la acción del trimetoprim debido a la presencia de timidina y timina. En las heridas necróticas que tienen pus y otros desechos de células. Posee la facultad de aumentar la capacidad de antibiosis de las polimixinas.

**ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** El trimetoprim se absorbe rápidamente en todas las especies animales cuando se administra por vía bucal o parenteral. En el hombre alcanza concentraciones máximas en tres a cuatro horas, con una vida media biológica de seis a 12 horas. En animales, su vida media biológica es mucho más corta en el caballo y en el perro, es menor de cuatro horas; en gallinas, vacas y cerdos es de menor de dos horas, y en ovejas y cabras es menor de una hora. El trimetoprim presenta un volumen de distribución mucho mayor que el de la sulfadiazina, observándose que las concentraciones en los tejidos y en el plasma son mayores que las concentraciones plásticas. Casi la mitad de una dosis de trimetoprim se une a las proteínas plásticas, y el fármaco libre es rápidamente inactivado por conjugación. El riñón lo excreta por filtración glomerular y la velocidad de excreción es proporcional a la acidez de la orina: A mayor acidez, mayor excreción.

En el caballo un 10% se excreta en la orina de manera activa, en el perro un 20% en el cerdo un 16% y en la vaca y chiva en un 3% y 2%.

La vaca lechera que reciba trimetoprim debe ser retirada de la línea de ordeña por 72 horas si la administración del medicamento es por vía bucal, y siete días si es por inyección. Los animales de rastro deben ser sacrificados 28 días después de la última inyección o cinco días después de la última dosis bucal.

Es raro administrar terapéuticamente el trimetoprim por sí solo; en la actualidad se combina con el sulfametoxazol para formar una mezcla sinérgica en proporción de 1 a 4, de donde resulta el compuesto llamado cotrimoxazole. Con este compuesto se tratan las enfermedades respiratorias y urinarias. Los gérmenes que son susceptibles al co-trimoxazole son: *meningococos*, *neumococos*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*.

En medicina veterinaria se utilizan combinaciones de trimetoprim con varias sulfonamidas (SULFAS POTENCIADAS). Se ha observado clínicamente que a pesar de que las vidas medias biológicas de los medicamentos son diferentes en las varias especies domésticas, el efecto antibacteriano se sigue ejerciendo debido a que las bacterias son dañadas en su metabolismo de una manera tal; que a pesar de que las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de los medicamentos no se mantienen, la mejoría clínica de los pacientes se hace patente de manera continua.

#### COMBINACIONES DE TRIMETOPRIM CON OTROS ANTIBACTERIANOS

Comercialmente se han realizado combinaciones de trimetoprim con Enrofloxacin por que esta fluoroquinolona es muy activa contra infecciones por bacterias gram -, en aves la Enro tiene un sabor amargo y debe hacerse palatable con jarabe de lactulosa o de frutas.

En ratas se usa Enro con Trimeto resultando un aumento en la concentración de estos dos antibióticos en el plasma, lo cual puede ser una buena razón para sugerir su uso

en otras especies como las aves (Shoi et al., 2014). Cuando se combinó Enro con Trimeto en contra de *E. coli*, *P. hemolytica*, *S. aureus*, *S. choleraesuis* y *S. typhimurium* se presentó un efecto sinérgico 10 veces mayor comparando con el efecto antibiótico de Enro y Trimeto por si solos (Choi et al., 2012)

**Dosis de Trimetoprim recomendada:** 50-100 mg/kg. de sulfametoxazole y 10 a 20 mg/kg. de trimetoprim. En pequeñas especies, cada seis horas por tres días; en grandes especies, cada 12 a 14 horas por 3 a 5 días.

**Aves** dosis oral de 10 mg/kg de trimetoprim, produce los niveles más altos a las 4 horas post administración y la vida media de eliminación fue calculada en 4.7 horas; su persistencia en los tejidos es de unas 96 horas, posterior a la terminación del tratamiento.

En Caballos la combinación de Trimetoprim con sulfas se recomienda en problemas de pacentitis. En dosis de 24 mg/kg por vía parenteral o de 30 mg/kg por vía oral a intervalos de 12 hs.

PERROS: Muy útil en infecciones urinarias con eficacia de hasta mas del 80%

AVES de 10 a 29 mg/kg

**Interaccion con otros medicamentos:** Disminuye el efecto terapéutico de la Ciclosporina aumentando el riesgo de nefrotoxicidad

Choi MJ, SB Yohannes, SJ Lee, D Damte, MA Reza, MH Rhee, TH Kim, SC Park, 2012. The in vitro antibacterial activity of enrofloxacin-trimethoprim combination against five bacterial species. Pak Vet J, 32(3): 363-366.

Choi MJ, Yohannes SB, Lee SJ, Damte D, Kim JC, Suh JW, Park SC. Pharmacokinetic interaction of enrofloxacin/trimethoprim combination following single-dose intraperitoneal and oral administration in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2014 Mar;39(1):11-6. doi: 10.1007/s13318-013-0142-0. Epub 2013 Jun 8.

## ADITOPRIM

**Aditoprim (ADP, 2, 4-Diamino-5-[4-(dimethylamino)-3,5-dimethoxybenzyl] pyrimidine)**

De reciente adquisición inhibe en forma selectiva el DHFR de las bacterias, ataca a bacterias gram positiva y negativas, sobre todo a las familias Enterobacteriaceae, Haemophilus, Estafilococos. Streptococos. Vibrio y Aeromonas 2.

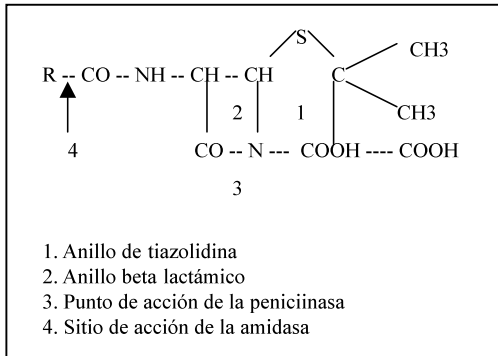
Como ventaja la ADP posee una vida biológica durable de 6.1 hasta 11.9 horas, con un volumen de distribución con rangos de 4.4 hasta 12.2 L/kg en ovejas, vacas, porcinos, caballos, pavos, perros y monos.. La indicación terapéutica consiste en una dosis al día solo o combinado para infecciones respiratorias y del tracto gastrointestinal.

Su tiempo medio de eliminación (6,1 hs), es de cuatro a 5 veces mayor que el volumen de distribución efecto derivado de su amplio volumen de distribución, acción que le permite una acción bacteriostática de mas duración in vivo, **en pavos; a la dosis de 5 mg/kg, vía intravenosa, y oral de 5.46 mg/kg, en esa especie la vida media del aditoprim fue de 3.3 h**

## ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Este grupo incluye penicilinas y cefalosporinas por su mecanismo de acción y similitud bioquímica; sin embargo, se analizan por separado para dar una información más específica.

### PENICILINAS



Alexander Flemming descubrió la penicilina en 1928 e inicialmente, la obtuvo del *Penicillium notatum*. Pero éste no proporcionaba las cantidades que la industria requería, luego se buscaron cepas más productivas. La cepa escogida final fu' la de *Penicillium chrysogenum*, obtenida del tallo de un melón mohoso, la cual mutaron para comercializar su producción. La mutación se logró al aplicar rayos X al hongo. La estructura básica de las penicilinas está formada por un anillo tiazolidínico, que se conecta a uno

beta-lactámico con una cadena lateral. La molécula básica debe mantener su integridad para que la penicilina ejerza su efecto antimicrobiano, y las modificaciones de la cadena lateral determinan las características farmacológicas y antimicrobianas de las diferentes penicilinas.

Se conocen diferentes tipos de penicilina, naturales o sintéticas. Las más comunes son: penicilina G sódica, G potásica, G procaínica, y G benzatínica. La más usada es la penicilina G procaínica. Existe una tendencia de afirmar que las penicilinas naturales ya no son útiles pero en la experiencia del autor, en nuestro país son de primera opción si se manejan con eficiencia y prontitud. Además de que no existe otro antibiótico que posea las características fisicoquímicas de las penicilinas que le confieren diferentes tiempos de duración y de absorción, características que bien manejadas hacen de las penicilinas una arma terapéutica formidable.

Las penicilinas biosintéticas resistentes a la penicilinasa son meticilina, nafclicilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y floxacilina.

La ampicilina, amoxicilina y hetacilina son penicilinas sensibles a la penicilinasa, pero su espectro es mayor; y atacan a varios gérmenes gramnegativos como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Proteus mirabilis*.

El espectro de carbenicilina, indanil carbenicilina, ticarcilina y azlocilina es todavía más amplio, ya que ataca también a *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Proteus*.

Hay otras penicilinas (mezlocilina y piperacilina) contra más gérmenes gramnegativos, entre ellos la *Klebsiella*. Se pueden resumir los diferentes grupos en el listado siguiente:

**Naturales:** Penicilina G, Penicilina V,

**Resistentes a la penicilinasa:** Meticilina, Nafclicilina; **Isoxazolil penicilinas:** Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina; **Aminopenicilinas:** Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina, Ciclacilina; **Contra Pseudomona:** Carbenicilina, Indanil carbenicilina, Ticarcilina;



**Acilureidopenicilinas:** Azlocilina, mezlocilina; **Piperazínicas:** Piperacilina; **Amidino Penicilinas:** Amdinocilina (mecilinam).

También se les clasifica en cuatro grupos generales:

1. De espectro reducido, en donde se agrupan los derivados de la benzilpenicilina y la fenoxipenicilina.
2. Penicilinas resistentes a la penicilinasasa producida por estafilococos, incluyen a isoxazolilpenicilinas.
- 3, De amplio espectro: aminobenzilpenicilinas
4. De espectro aumentado o contra Pseudomonas: acilamino penicilinas y carboxipenicilinas.

Conforme pasa el tiempo se formulan mas penicilinas nuevas pero el caso no es usarlas todas sino usarlas con eficiencia. Muchas de esas no se encuentran en el mercado.

**ENSAYO Y ESTANDARIZACION DE LA PENICILINA** La unidad internacional se define como la cantidad de actividad presente en 0.6g. de penicilina G sódica pura cristalina estándar, donde un miligramo contiene 1667 unidades Oxford y la penicilina G potásica posee 1595 U.I.

Las unidades Oxford, medida arbitraria establecida por convención, se emplea universalmente para medir la potencia y por ende la pureza de las penicilinas.

**VIABILIDAD DE LA PENICILINA** La penicilina es incompatible con ácidos y bases; se inactiva al disolverse junto con sulfas, porque éstas son muy alcalinas. El pH óptimo de la penicilina fluctúa entre 6.0 y 6.5, pero el margen terapéutico práctico para utilizarla es entre 5.0 y 7.5.

Si hay contacto prolongado entre, el agua y la penicilina G cristalina, ésta se hidroliza; es la más activa al pH normal de los seres vivos. El polvo es muy higroscópico y puede absorber agua del medio, hidrolizarse y perder su actividad.

La combinación de penicilina con estreptomina, bacitracina y neomicina producen un efecto sinérgico; sinergia que puede contrarrestarse si éstas se combinan con cloranfenicol, tetraciclinas y antibióticos bacteriostáticos como eritromicina, novobiocina o incluso sulfas, debido a su alcalinidad.

El estado febril de los animales aumenta la potencia bactericida de las penicilinas.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO** La penicilina es bactericida, sobre todo durante la fase de crecimiento logarítmico de las bacterias; éstas se “hinchan” y lisan, en especial las grampositivas. La penicilina conserva su potencia en sangre, suero, pus y grandes cantidades de bacterias.

Los microorganismos más sensibles son: Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Corinebacterium piogenes, Diplococcus pneumoniae, Neisseria, Bacteroides anthracis, (algunas), Treponema pallidum, Actinomyces bovis, Leptospira (sensibilidad moderada), Pasteurella, Haemophilus (susceptible in vitro) usar ampícilina, amoxicilina, Veillonella.

Las bacterias que resisten el efecto de la penicilina natural son: E. coli, Salmonella, Klebsiella, Shigella, Proteus y Pseudomonas; (también resisten a ésta penicilina las amibas, rickettsias, plasmodios, hongos y virus).

Para atacar el Clostridium son preferibles las tetraciclinas.

A la fecha la gran mayoría de bacterias gram + son sensibles a esta penicilina porque son incapaces de adquirir plásmidos R (excepto Staph aureus).

**MECANISMO DE ACCION DE LA PENICILINA** Produce desarreglo en la permeabilidad selectiva de las bacterias; así inhibe la regeneración de la membrana de la célula bacteriana, y por tanto la destruye. De hecho el peptidoglicano endurece y le da forma a la pared celular de las bacterias. El peptidoglicano es un mucopéptido estructurado con cadenas lineales de polisacáridos conjugados con uniones peptídicas. Este proceso consta por lo menos de treinta pasos enzimáticos y se divide en tres fases. En la primera, se forma y se acumula el precursor de la pared celular (UDP-acetilmuramil-pentapéptido). En la segunda, dicho precursor primero se conjuga con un fosfolípido en la membrana; después, con UDP-N-acetilglucosamina durante la liberación de nucleótidos de uridina. Este conjugado se modifica de nuevo y da lugar a un polímero lineal de peptidoglicano. La tercera fase ocurre fuera de la membrana celular; ahí se produce, la unión cruzada de los polímeros lineales de peptidoglicano con intervención de uniones peptídicas. Así se completa la formación de la envoltura externa de la célula bacteriana.

Se han identificado diversas proteínas conjugadoras de penicilina (PCP), las cuales se vinculan con las membranas celulares de bacterias grampositivas y gramnegativas. Acaso éstas PCP son enzimas relacionadas con la división, elongación y formación de tabiques y el mantenimiento de la forma celular (transpeptidasas, carboxipeptidasas). En consecuencia, cada especie bacteriana tiene un grupo característico de PCP; éstas difieren mucho entre grampositivas y gramnegativas. Las PCP se marcaron con secuencias numéricas como PCP1, PCP1a, PCP1b. La mayor parte de penicilinas y cefalosporinas se conjugan con PCP1, PCP3 o ambas, entonces producen lisis de la pared celular y formas filamentosas alargadas. En contraste, la amidinocilina se conjuga con PCP2 y produce células ovoides. Las PCP de gran importancia para las bacterias grampositivas son PCP1, PCP2 y PCP4. Cuando las penicilinas se unen a estas PCP inhibe la función del ácido lipotéico y de las transpeptidasas y carboxipeptidasas, lo que explica los hallazgos previos sobre el mecanismo de acción de las penicilinas.

**RESISTENCIA BACTERIANA A LA PENICILINA:** Las bacterias pueden volverse resistentes a la penicilina por cualquier mecanismo conocido (mutación, conjugación, transducción). Si se utiliza la penicilina en lugares no confinados (campo abierto), aparentemente disminuye la tendencia a la producción de resistencia; sin embargo, en hospitales y clínicas veterinarias aumenta la probabilidad de cepas bacterianas resistentes, más aún cuando se aplica la penicilina de manera indiscriminada. Los mismos enfermos son reservorios de las bacterias resistentes; por lo general los pacientes nuevos se contaminan con rapidez. Así se establece una cadena interminable.

Las bacterias tienden a elaborar enzimas específicas que inactivan la penicilina (penicilinasas); entre éstas se encuentran *E. coli*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *B. anthracis*, *Aerobacter aerogenes*, *M. tuberculosis*, *Bacteroides* y *B. licheniformes*. La penicilinasa es estable al pH neutro y se destruye con calor moderado. Las bacterias la producen dentro de sus células. Desde el punto de vista clínico esta forma de resistencia es la más importante. De manera general se puede resumir que las bacterias se vuelven resistentes de las siguientes manera:

1. Inactivación por beta-lactamasas producidas por las mismas bacterias.
2. Disminución de la permeabilidad celular bacteriana a la penicilina, lo cual impide que ésta llegue hasta las proteínas específicas con las que se conjuga.
3. Alteración de las proteínas conjugadoras de penicilina que impide la unión de fármacos.
4. La adquisición de tolerancia.

Con el fin de disminuir la inactivación de las penicilinas por las penicilinasas bacterianas, se sintetizaron sustancias capaces de inactivar a la penicilinasas, estas son el clavulanato de potasio y el sulbactam, de hecho son enzimas que permiten aumentar el espectro antibacteriano de las penicilinas. Sin embargo la beta lactamasa beta 1 producida por algunas cepas de *E. coli*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* no son inhibidas por el ácido clavulánico. Mas adelante se repetirá esta información con mas extensión.

**VIAS DE ADMINISTRACION DE LAS PENICILINAS:** La penicilina se podría administrar en sus diferentes preparaciones por cualquier vía, oral o parenteral; empero conviene analizar las vías que el veterinario emplea más en su práctica diaria.

**Aplicación intramamaria.** Antes del ordeño se deben abatir y controlar las infecciones de la glándula mamaria bovina en el momento mismo de detectarlas. Entre las penicilinas naturales se recomienda la G sólo en sales sódica y potásica. La dosis por cuarto infectado debe limitarse a un máximo de 100 000 U.I. por aplicación. Si el vehículo para la penicilina es una solución oleosa sólida o líquida, el antibiótico persistirá más tiempo. En cambio, el vehículo acuoso persistirá menos, pero su efecto terapéutico será más rápido. La aplicación, de penicilina y de todos los antibióticos en la glándula mamaria, se debe efectuar con la mayor asepsia posible.

Para evitar la venta de leche de vacas mamitosas (tratadas con penicilina), se añaden 25 mg de azul brillante a las presentaciones farmacéuticas. Esto tiñe la leche e impide su venta.

**Aplicación intramuscular.** La fácil aplicación de inyecciones por vía intramuscular en animales domésticos hace esta vía sea la más utilizada. Los veterinarios aplican casi siempre una inyección intramuscular. En el caso particular, este antibiótico permite cambiar diferentes sales de penicilina para mantener volúmenes constantes de ésta por tiempo prolongado. De ahí que mediante ésta vía, se aplican todas las sales de presentación comercial de la penicilina.

**Aplicación subcutánea.** En las especies animales pequeñas (perro Chihuahua, gato, conejo, rata y otras) no sólo es difícil la vía intramuscular, sino imposible porque no poseen, masas musculares suficientemente grandes para tal aplicación. Por esto se recurre a la inyección subcutánea, que, similar a la intramuscular e incluye absorción rápida y concentraciones sanguíneas apropiadas. Se considera esta vía la mejor de todas, sobre todo en el perro y el gato. **Sólo se aplican sales sódicas o potásicas** de las naturales, y cualquier sal de penicilinas semisintéticas. Cuando se aplican sales procaínica y benzatínica de penicilina G por vía subcutánea, éstas pueden producir necrosis.

**Administración oral.** En general se utiliza poco en medicina veterinaria y está relativamente contraindicada en herbívoros, pues descompensa el equilibrio biobacteriano del tracto digestivo del rumiante. Las penicilinas biosintéticas son las únicas administrables por ésta vía a carnívoros y omnívoros porque resisten el pH ácido del estómago; por ejemplo, ampicilina y fenilmetilpenicilina.

**Aplicación local.** Con frecuencia ésta se usa en cirugía obstétrica bovina. Se aplica en ungüento (como la presentación farmacéutica que se utiliza para aplicación intramamaria).

**Aplicación oftálmica.** Sólo recomendable para aplicar la penicilina G cálcica, aunque se emplean farmacéuticamente sales sódicas de ésta.

**Aplicación intravenosa.** Esta vía es frecuente y es útil sólo cuando hay infecciones bacterianas sobreagudas, como en la endocarditis bacteriana. Se suministran dosis en el perro, hasta de 10 millones de unidades y 100 millones en el ser humano adulto. Deben evitarse efectos metabólicos productores de la sal (catión) que acompaña a la penicilina. Más sólo se emplearán dos sales, sódica y potásica, pues la procaínica y benzatínica pueden lesionar la íntima de las venas.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION.** La penicilina administrada por vía oral se absorbe poco, además el pH ácido estomacal tiende a destruirla. Por esta vía únicamente las penicilinas biosintéticas pueden administrarse con seguridad. Es viable que los animales recién nacidos (24 a 48 h) asimilen penicilina administrada por la vía antes mencionada. En los animales, el punto de absorción óptimo de penicilina es casi siempre el duodeno; pero una dosis no se absorbe del todo. Posterior a la administración intramuscular o subcutánea se produce absorción rápida de sales sódicas logrando niveles sanguíneos máximos en 15 a 30 minutos, a las tres a cuatro horas éstos pueden ser mínimos o nulos.

Las concentraciones sanguíneas se prolongan con medicamentos como probenecid, diodona y ácido paraamino hipúrico, que compiten con la penicilina por el punto de excreción tubular en el riñón. Se evita el problema de la rápida excreción de penicilinas sódica y potásica, cuando se combinan con penicilinas de más lenta

absorción, como la procaínica y la benzatínica, que permiten dosificar cada 24 horas y hasta cada dos o tres días.

Se cita un ejemplo habitual: Cuando la penicilina G procaínica se aplica por vía intramuscular o subcutánea, en solución acuosa, se obtienen concentraciones máximas en una a tres horas después de su administración; así produce concentraciones sanguíneas de 1 a 3 U.I./ml., 24 horas después la concentración es de 0.2 U.I./ml; a las 36 horas 0.1 U.I./ml. y a las 48 horas de 0.05 U.I./ml. Si la G procaínica es administrada disuelta en aceite o en monoestearato de aluminio, habrá volúmenes de 0.05 U.I./ml a los cuatro o cinco días de su administración (evítese penicilina en aceite a caballos debido a posible reacción de hipersensibilidad); asimismo no aplicar penicilina G procaínica para evitar posibles efectos adversos como liberación anormal de porcina (véase más adelante).

La penicilina G benzatínica es de absorción todavía más lenta; en ésta se encuentran concentraciones hasta de 0.1 U.I./ml a los 10 ó 14 días de administración.

**DISTRIBUCIÓN DE LA PENICILINA.** Se distribuye rápido en los diferentes tejidos orgánicos. En baja concentración en los líquidos articulares, pleurales, pericárdicos y oculares. En concentraciones un poco mayores, en el líquido peritoneal. En sangre, hígado, bilis, piel, semen e intestino no se dan cifras elevadas de penicilina, en el riñón la concentración es muy elevada. En cerebro, nervios, duramadre, médula ósea, músculo esquelético y cardíaco, bazo, páncreas y glándulas adrenales no se producen concentraciones adecuadas y muy bajas en el líquido cefalorraquídeo.

**BIOTRANSFORMACION DE LA PENICILINA.** La penicilina sufre una eliminación activa por los túbulos renales (80%) y los glomérulos (20%). Poca penicilina se oxida y conjuga con el ácido glucurónico o sulfato etéreo en el hígado. En los recién nacidos se elimina con más lentitud porque no tienen función renal adecuada.

La penicilina, de rápida excreción (sódica y potásica), casi no sufre cambios metabólicos a su paso por el organismo animal. Un aspecto muy importante de la terapéutica con penicilina en animales domésticos es la presencia de ésta en la leche. Por consiguiente los bovinos productores de leche, medicados con penicilina, se retirarán de la línea de ordeña tantos días como sea necesario, según el tipo de penicilina administrada.

La excreción de penicilinas disminuye con el probenecid o carinamida, porque compiten por los mecanismos de transporte tubular en el riñón. Tales sustancias y penicilina ya se aplicaron de manera conjunta en los que sufren de endocarditis bacteriana subaguda, sin embargo se prefiere incrementar la dosis de la penicilina sin añadir probenecid o carinamida.

**DOSIS.** Para todos los animales debe ser de 11 000 U.I./kg. en infecciones leves, y de 22 000 U.I./kg. en graves. Esta se repetirá cada cuatro horas en el caso de penicilina G sódica o potásica, y cada cinco a siete días si es benzatínica. Se repetirá la dosis a las 24 a 36 horas si se aplican mezclas de sales de penicilina suspendida en solución acuosa. **ESTA PROPIEDAD NO LA PUEDEN REBASAR NINGUNA OTRA SAL DE ANTIBIÓTICOS. CASI TODOS LOS ANTIBIÓTICOS, INCLUYENDO LOS NUEVOS DEBEN SER ADMINISTRADOS CADA 4 A 8 HORAS.**

**Usos especiales** de las penicilinas naturales: para enfermedades por *Streptococos*, mastitis, septicemia aguda, faringitis y neumonía en terneras. Meningoencefalitis y otitis media en terneras y cerdos, dermatitis infecciosa en lechones, abscesos cervicales, enfermedad séptica de lechones. En estos casos la dosis debe ser de 20,000 a 30,000 U.I./kg./día durante 3 a 5 días. Por hoy la G procaínica es la mejor elección como complemento se puede añadir al tratamiento sulfas en dosis de 1 g/7 Kg. de peso con buenos resultados.

En listeriosis bovina la dosis es de 44,000 U.I./kg./día durante 7 a 14 días.

En dermatofitosis constituye la primera opción con dosis de 70,000 U.I./kg. en dosis única o 5 de 5,000 U.I./kg./día.

En la experiencia del autor, las especies mayores deben de recibir una dosis inicial de 8 a 10 millones de unidades de penicilinas combinadas (sódica, potásica y procaínica), seguida aplicaciones diarias de 4 a 8 millones de unidades por 5 días seguidos. En perro con un peso mayor de 20 Kg. la dosis que el autor a utilizado con buenos resultados es de 4 millones de penicilinas combinadas, y en perros menores de 20 a kilos pero de mas de 10 Kg., la que utiliza el autor es de 2 millones de unidades de penicilinas combinadas por día por 3 a 5 días. Cuando los perros son menores de 10 Kg. entonces la dosis de penicilinas combinadas que utiliza es de 50,000 U.I./kg. El autor reporta que dosis de 4 millones en perros Schnauzer Standard puede causar vomito, malestar e incluso la muerte.

## **PREPARADOS DE PENICILINAS**

**PENICILINAS NATURALES.** Penicilina G cristalina en suspensión acuosa. Es la más común y se puede aplicar por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intratecal. Las penicilinas aceptadas en esta presentación son la G potásica estéril y la G potásica amortiguada estéril; también se utiliza sal sódica. Se usan ampollitas estériles del fármaco desecado para disolverse en el momento de su empleo. El disolvente puede ser agua destilada, solución salina fisiológica o solución de dextrosa al 5%. Desecada se mantiene estable durante meses a temperatura ambiente. Una vez en solución se vuelve muy inestable y requiere refrigeración. No se conservan más de tres días en el refrigerador. Se aplican a intervalos de 4 a 6 horas para mantener el MIC.

**Suspensión de penicilina G procaínica estéril.** Es un preparado acuoso de sal cristalina, cuya solubilidad en agua es de 0.4 %. Su estabilidad se mantiene durante meses a temperatura inferior a 25°C. Nunca se administra por vía subcutánea e intravenosa ni por las cavidades corporales de los animales. Para que su absorción sea más rápida se administrará la dosis calculada en diferentes sitios de las masas musculares del animal. Si se administra intramuscular se procura no inyectar en una vena, porque la procaína se puede liberar cuando llega al torrente circulatorio; y puede producir toxicidad (los caballos y posiblemente los cerdos son los más susceptibles a este efecto). Cuando esto sucede los síntomas nerviosos que se desarrollan son: inquietud, excitación, incoordinación, desequilibrio y posible recumbencia y convulsiones con dosis elevada. No administra IV. En dosis elevadas IM puede producir excitación nerviosa, incluyendo incoordinación, ataxia, excitabilidad y hasta muerte. Sobre todo en caballos. En caballos evítense su uso dos semanas antes de las

carreras para evitar pruebas positivas a procaina. No aplicar repetidamente en el mismo sitio de inyección sobre todo en caballos. Aplicar cada 12 a 24 horas.

**Suspensión de penicilina G procaínica con monoestearato de aluminio.** Este último permite suspender en aceite a la G procaínica para facilitar su lenta absorción. La procaina presente en el antibiótico produce insensibilidad local, por tanto la inyección de este preparado no produce dolor. No se administra por vía subcutánea, intravenosa o en las cavidades corporales.

**Suspensión de penicilina benzatínica estéril. Suspensión acuosa de N-N'dibenzil etileno diamino-dipenicilina G.** Sal poco soluble en agua de muy lenta absorción tisular, muy ventajosa porque evita la aplicación de dosis repetidas, problemas de manejo, y es de menor costo. Su estabilidad a temperatura ambiente es por lo menos de dos años. En el gato es muy útil como preventivo de estreptococosis neonatal si se administra a la madre una dosis de 150,000 U.I. complementada con 150,000 U.I. de G procaínica. En este caso la aplicación puede ser subcutánea. Para prevenir a los gatitos recién nacidos se les puede aplicar una dilución de 1:6 de las mismas penicilinas en dosis de 1 ml por vía subcutánea.

**Combinación de sales antibióticas de penicilina.** Produce inmediatas concentraciones elevadas en la sangre; sin embargo, no parece aventajar demasiado a las penicilinas de lenta absorción. Siempre conviene utilizar este último tipo de penicilinas.

**Fenoximetilpenicilina.** También llamada penicilina V potásica. En sus sales potásica y benzatínica es más estable que la penicilina G en un pH ácido; el tubo digestivo la absorbe bien y sólo se da por vía oral. Por lo general solo se usa la sal potásica. Los que la fabrican establecen que la potencia aceptable es de 200,000 U.I. presentes en 125 mg de la sal. Por lo demás, sus propiedades son similares a las de penicilina G.

**Dosis:** perros y gatos 10 mg/kg. de tres a cuatro veces al día. Caballos 100,000 U.I./kg. oral cada 8 horas

## **PENICILINAS RESISTENTES A PENICILINASA**

**Meticilina sódica.** Combate estafilococos resistentes a la penicilina G. Además penetra la barrera hematoencefálica. Se elimina en la orina, bilis y demás secreciones orgánicas. Se administra preferentemente por vías intravenosa e intramuscular debido a que el pH del estómago la destruye. A menudo distribuye más en el líquido extracelular, por lo que se elimina de manera rápida por vía glomerular; se excreta hasta en un 80% en la orina. Cuando se administra por vía intramuscular puede producir dolor en el sitio de la inyección. Induce en las bacterias la producción de penicilinasa.

**Nafcilina.** Estable en ácido gástrico, su absorción en el intestino puede ser errática y poco efectiva. Es muy resistente a la penicilinasa y efectiva contra cepas penicilino-resistentes de *Staphylococcus aureus*. La bilis la elimina, por tanto, se administra parenteralmente de preferencia. Sólo se distribuye en el líquido extracelular y se excreta en la bilis. Se une con fuerza a las proteínas plásticas, con preferencia a la albúmina. A diferencia del resto de las penicilinas se excreta por vía hepática.

**Oxacilina.** Es una isoxazolil penicilina. Muy estable en medio ácido y resistente a la penicilinasa. Aunque suele administrarse por vía bucal, puede ser administrada por

vía intramuscular e intravenosa. Sin embargo cuando se administra por vía oral su absorción es incompleta y la presencia de alimento reduce su absorción por lo que se debe administrar con un estómago vacío o entre alimentos. Posee una potencia cuatro o más veces mayor que la meticilina cuando se utiliza en contra de infecciones producidas por estafilococos. Se elimina por vía renal. Su volumen de distribución en humanos adultos es de 0.4 L/kg. y de 0.3 L/kg. en perros. La vida media en perros es de 20 a 30 minutos. Se usa en tubos para tratamiento de la mastitis.

**DOSIS:** PERROS Y GATOS 25 mg/kg. cada ocho horas. CABALLOS 25 a 50 mg/kg. intramuscular o intravenosa cada 12 horas. Potros 20 a 30 mg/kg. cada 6 a 8 horas por vía intravenosa.

**Cloxacilina.** Congénere de la oxacilina, es una isoxazolil-penicilina resistente a la penicilinasa y al pH ácido. 1 mg de cloxacilina sódica debe contener no menos de 825 mcg de cloxacilina. La sal sódica también recibe el nombre de clorfenilmetil soxazolil penicilina sódica y metilclorofenil isoxazolil penicilina sódica. También existe una sal benzatina de cloxacilina. Actúa en contra de estafilococos productores de penicilinasa, su espectro antibacteriano es menor que el de las penicilinas naturales. No ataca a *Mycobacterium*, *Rickettsias*, hongos, *Mycoplasma* y virus. Se administra por vías bucal y parenteral. Cuando se administra por vía oral solo se absorbe parcialmente, en humanos su biodisponibilidad por vía oral solo es de hasta 60%. Se usa mucho para la aplicación intramamaria por lo que se le llama penicilina antiestafilococos. En perros se recomienda para el tratamiento de las infecciones de hueso, piel y tejidos blandos, se recomienda en el tratamiento de los piodermas crónicos por estafilococos. La cloxacilina benzatinica se ha utilizado con eficacia en la queratoconjuntivitis de las vacas producida por *M bovis*, instilándola en el saco conjuntival. **DOSIS** PERROS Y GATOS: 30 mg/kg. oral cada seis horas por 3 a 6 días. Para los casos de discospondilitis o infecciones de la piel producidas por estafilococos 10 mg/kg. cuatro veces al día por 10 a 15 días. Para osteomielitis producida por estafilococos 10 mg/kg. oral cada seis horas.

**DICLOXACILINA.** Es una isoxazolil-penicilina resistente a la penicilinasa. Se utiliza la sal monohidrato sódica, que es muy soluble en agua y tiene un pK de 2.7 a 2.8, un miligramo de dicloxacilina sódica debe tener no menos de 850 microgramos de dicloxacilina. A esta penicilina también se le conoce con el nombre de diclorfenilmetil isoxalil penicilina sódica o metil diclorofenil isoxazolil penicilina sódica. Cuando se administra por vía oral también se absorbe en forma parcial. En humanos se une a las proteínas plásticas en 95% y hasta 99%. Su vida media en humanos con función renal normal es de 24 a 48 minutos y en perros de 20 a 40 minutos. **DOSIS:** PERROS GATOS 50 mg/kg. cada 8 horas vía oral

**FENETICILINA, PROPICILINA, FEMBENICILINA.** Son muy resistentes al efecto de la penicilinasa producida por *Staphylococcus aureus*. Su vía de aplicación es exclusivamente la parenteral, porque el pH estomacal la destruye con rapidez. Su dosis aproximada para la aplicación intramuscular es de 10 mg/kg. ; produce niveles sanguíneos hasta de 10 mg/kg. en 30 minutos. La preparación aceptada se obtiene en forma de meticilina sódica que desecada es muy estable y muy soluble en agua. Otro tipo de solventes permite su rápida descomposición, a menos que sean



soluciones neutras. Se debe preparar fresca sin añadir otros antibióticos. La dosis se repetirá cada seis horas por su rápida excreción.

### **AMINOPENCILINAS**

**AMPICILINA.** Conocida como aminobenzilpenicilina, AY-6108 o BRL 1341. Posee un espectro antibacteriano más amplio que el de la penicilina G; ataca gérmenes gramnegativos y grampositivos incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella*. Puede atacar a Clostridios. Es estable en medio ácido y se absorbe en el intestino. Es útil en el tratamiento de infecciones del árbol respiratorio porque es secretada activamente en el moco lubricante de este sistema.

Su uso parenteral en veterinaria es en cierto modo desventajoso por la necesidad de administrar dosis de mantenimiento cada cuatro a seis horas en pequeñas especies, y cada 12 horas en grandes especies pero cuando el brote es por *S. Suis* y *H. Paraseis* la administración parenteral permite un ataque inmediato contra la infección. No es resistente a la penicilinasas. La ampicilina sódica es compatible con heparina sódica, el succinato sódico de cloranfenicol, la procaina HCL y el verapamil HCL.

Sin embargo en porcinos se puede administrar en el agua de bebida o en el alimento, en el agua de bebida permite medicar grupos grandes usando como medicación de seguimiento después de la administración parenteral.

Es incompatible con sulfato de amikacina, clorpromazina HCL, dopamina HCL, lactobionato de eritromicina, gentamicina HCL, hidralazina HCL, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, lincomicina HCL, oxitetraciclina HCL, sulfato de polimixina B, edisilato de proclorperazina, bicarbonato de sodio y tetraciclina HCL.

Su volumen de distribución es de 0.3 L/kg. en humanos y perros y de 0.167 L/kg. en gatos. Su vida media de 45 a 80 minutos en perros y gatos y de 60 minutos en porcinos.

La sal trihidrato se puede administrar subcutánea o intramuscular cada 12 horas produciendo buenos niveles. Es sinérgica con aminoglicósidos y puede ser sinérgica con cloranfenicol o sus derivados.

En conejos predispone a colitis por *C. espiriforme*. Se contraindica en cuyos, hámsters, gerbils y conejos. Asimismo se contraindica oral en caballos.

En becerras puede producir diarrea en tratamientos de varios días; probablemente por provocar una mala absorción.

### **DOSIS:**

PERROS Y GATOS 10 a 50 mg/kg. cada 6 a 8 horas oral, i.v., i.m. o subcutánea. La sal inyectable trihidrato 10 mg/kg. cada 8 horas. BOVINOS: 4 a 10 mg/kg. cada 24 horas i.m. en infecciones respiratorias 20 mg/kg. i.m.

CABALLOS: 10 a 50 mg/kg. intramuscular o intravenosa cada 12 horas. PORCINOS: 6 a 8 mg/kg. cada 8 horas intramuscular o subcutánea.

CONEJOS: 10 a 25 mg/kg. intramuscular o subcutánea cada 6 a 12 horas. AVES: Para pericos de las amazonas 150 a 200 mg/kg. oral dos a tres veces por día, poco absorbible, la sal trihidrato se puede administrar a 100 mg/kg. cada 4 horas.

Pájaros de ornato, una cápsula de 250 mg en un cuarto de litro de agua de bebida, se absorbe con dificultad y se excreta muy rápido. GALLINAS 1.65 gramos por litro en el agua de bebida.

SERPIENTES: 3 a 6 mg/kg. intramuscular o subcutáneo una vez al día.

**AMPICILINA-SULBACTAM:** Después de su aplicación IM se absorbe bien distribuyéndose bien en los tejidos y en el espacio extracelular, y cuando las meninges están inflamadas atraviesa hacia el líquido cefaloraquídeo. Se secreta en la leche en cantidades muy bajas. Con una vida media promedio de una hora se excreta principalmente por vía renal. La inyección IM es o puede ser dolorosa. Este preparado no se debe administrar a caballos ni a especies con un sistema gastrointestinal parecido. Se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina y en las diarreas no específicas de las becerros recién nacidas La DOSIS en vacas es de 10 mg/kg. cada 24 horas por vía IM.

**AMOXICILINA.** Es una aminopenicilina que también se le conoce como p-hidroxiampicilina o BRL 2333, esta es mejor como opción que la ampicilina su actividad es menor contra Shiguella. Es más resistente al pH ácido del estómago que la penicilina y con una vida media biológica de 17 horas. En las bacterias susceptibles afecta la integridad de la pared celular bloqueando la formación continua de la pared celular en la cual inhibe las enzimas relacionadas con las proteínas conjugadoras de proteínas. Su acción bactericida es tiempo dependiente del momento en que excede la MIC para atacar a las bacterias susceptibles. En porcinos es muy utilizada para el tratamiento y control de infecciones sistémicas y septicémicas <https://doi.org/10.1111/jvp.12482>

Es útil en enfermedades de gatos, perros, pichones, caballos, gallinas, porcinos, cabras, ovejas, becerros pruriantes y ganado en general.

En perros y gatos la amoxicilina se utiliza contra infecciones respiratorias, urinarias y en heridas de tejidos blandos infectadas por bacterias Gram+ y Gram-.

En aves se utiliza para el tratamiento de infecciones susceptibles del tracto gastro intestinal, urogenital y respiratorio. (APVMA, 2007).

En cerdos se utiliza sobre todo para atacar infecciones respiratorias con énfasis aquellas en las que interviene *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* y *Pasteurella multocida*. Asimismo para atacar a *E. coli* y estreptococos en el tracto urinario. <https://doi.org/10.1111/jvp.12482>

En porcinos se ha indicado el uso de la amoxicilina contra enfermedades producidas por bacterias dividiéndola en tres categorías principales:

- En infecciones sistémicas – infecciones septicémicas por bacterias que coloniza primariamente al tracto respiratorio y amígdalas- entre estas *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis* and *Actinobacillus suis*, incluyendo *Erysipelothrix rhusiopathiae*, que pueden colonizar la piel del animal enfermo.

- Infecciones Respiratorias – *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica* que pueden causar rhinitis, bronquitis y pneumonia-
- Infecciones entéricas - *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. Que pueden agentes causales de enteritis y diarreas durante las diferentes fases de la producción porcina. *Escherichia coli* también se asocia con MMA después del parto presentando un patrón de sensibilidad variable y menor Resistencia cuando se compara con los aislamientos entéricos.  
<https://doi.org/10.1111/jvp.12482>.

En ovejas es útil en enfermedades respiratorias pneumónicas provocadas por *Pasteurella* spp. Y *Haemophilus* spp.

En cabras útil contra infecciones del tracto respiratorio en las que intervienen bacterias tales como *Mannheimia haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus*, pero no recomendable contra *S. aureus* productor de penicilinasa.

En becerros preruminales es útil en enteritis bacterianas por *E. coli*, y en vacas es útil en las infecciones respiratorias, fiebre de embarque y pneumonías por *P. multocida*, *M. haemolytica* ssp, estreptococos spp, Estafilococos spp, asimismo útil en pododermatitis por *Fusarium necrophorum*. En vacas en lactación por vía intramamaria de amoxicilina trihidrato con 62.5 mg de amoxicilina en cada jeringa en cada cuarto infectado

Se recomienda para el tratamiento de la sobreproducción bacteriana intestinal del perro utilizando dosis totales de 20 mg/kg. dos veces al día.

Administrándola en la presentación pediátrica para humanos se usa la amoxicilina en gatos lactantes para prevenirlos contra infecciones del neonato por estreptococos. Administrándola cada 12 horas por 5 días. Cuando los gatitos se enferman al nacer, es muy difícil que sobrevivan, y se debe tomar una acción preventiva con los que sobreviven. Combinada con gentamicina produce un efecto sinérgico de consideración.

Absorción:

En perros y gatos amoxicilina + clavulanato se mantienen estables en pH estomacal después de su aplicación oral.

En becerras de 2 semanas de edad con clavulanato en dosis de 10 a 20 mg/kg se absorbe en un 34 a 35%.

En becerras de 6 semanas de edad la absorción oral es más difícil y es probable que no desarrollen concentraciones séricas apropiadas.

En caballos la administración oral de amoxicilina solo logra un 10% de absorción en animales adultos.

En perros la disponibilidad sistémica es de 60% 70%, su absorción es buena aún en presencia de alimento.

## DOSIS

En especies de producción para el consumo humano, se utiliza la amoxicilina trihidrato por vía oral en suspensión para lechones menores de 4.5 kg dosis de 40 mg dos veces al día. En polvo soluble se recomiendan 400 mg/45.5 kg dos veces al día en rumiantes pre ruminales, y a sea en toma directa o mezclada en la leche. Bolos de 400 mg de amoxicilina para becerros preruminales de hasta 45.5 kg. En polvo esteril se usa en suspensión para dosificar a razón de 6.6 – 11 mg/kg una vez al día, para administración intramuscular o subcutánea en ganado bovino.

En ovejas se usa en suspensión esteril de 50 mg/mL en dosis de 7 mg/kg una vez al día, . En fórmula LA con 160 mg/mL para aplicación intramuscular en dosis de 15 mg/kg cada tercer día; y en suspensión de 200 mg/mL en dosis de 1 mL/20 kg para bovinos, ovejas y porcinos. **DOSIS:** BOVINOS 10 mg/kg. cada 24 horas intramuscular profunda, en infecciones respiratorias aplicar cada 12 horas.

**CABALLOS:** En infecciones respiratorias 20 a 30 mg/kg. oral cada 6 horas, o intramuscular usando la sal trihidrato 20 mg/k cada 12 horas.

**AVES:** Para la mayoría de las aves 150 a 175 mg/kg. oral una o dos veces al día. En vacas lecheras la amoxicilina trihidrato en suspensión al 20% se absorbe mejor aplicada en la tabla del cuello y hombro mas que cuando aplicada en los ancóneos o subcutánea.

**PERROS:** 20 – 30 mg/kg/oral/8 – 12 horas

Uso de la amoxicilina mezclada en el alimento: Esta acción presenta dos ventajas:

Se pueden tratar grandes cantidades de porcinos con un mínimo de mano de obra.

En tratamientos de varios días las posibilidades de que en algunos no se logre la medicación adecuada es poco probable.

Pero en ocasiones el tiempo de reacción puede tardar varios días para ejercer efecto, debido a que la infección se detecta y la medicación tiene que programarse para vaciar de inmediato los alimentadores y rellenarlos con la alimentación medicada, lo cual lleva tiempo. Asimismo la ingestión de alimento medicado puede ser menor en animales enfermos y la dosis necesaria no llega a consumirse. Es importante que el médico clínico vigile la posibilidad de disbiosis intestinal en los animales tratados con amoxicilina por vía oral, sobre todo en lechones.

## MRLs

En ADi se estableció que es aceptable 42µg para una persona de 60 kg.

El metabolito de Amoxi es el ácido amoxiciloico y la diketopiperazina que no poseen actividad antibacteriana.

**BACAMPICILINA.** Ester 1-etoxicarboniloxietil de la ampicilina y en si misma no posee efectos antibacterianos pero es rápidamente desdoblada en vivo para liberar la ampicilina. Es estable en el medio ácido del estómago y se absorbe muy bien

después de su administración oral. La presencia de alimentos no interfiere con la absorción de la Bacampicilina.

**HETACILINA.** Es una aminopenicilina que es hidrolizada durante su absorción al pasar por la barrera gastrointestinal o cuando pasa al torrente sanguíneo convirtiéndose en acetona y ampicilina, su espectro es similar al de la ampicilina. Se utiliza para infusión intramamaria. Debido a que se convierte en ampicilina una vez que es absorbida comparte todas las propiedades farmacológicas que se anotaron para la ampicilina.

### **PENICILINAS ESPECIFICAS CONTRA PSEUDOMONA**

Una observación importante es que varias de las penicilinas de este grupo puede inactivar in vitro a los aminoglicosidos en particular a la gentamicina y a la tobramicina y en pacientes con fallo renal agudo se pueden antagonizar. In vivo parece que se logra un efecto sinérgico la combinación de estas penicilinas con aminoglicosidos.

**CARBENICILINA DISODICA Y CARBENICILINA INDANIL SODICA** Es una alfa carboxipenicilina, también se le conoce como BRL 2064, se le conoce como la penicilina anti *Pseudomonas aeruginosa* aunque también ataca a varias cepas de *Proteus*. Se excreta rápido por vía renal. No es resistente a la penicilinas y el pH ácido la descompone. Se elimina por vía renal en su mayor parte sin cambio. El volumen de distribución en perros y gatos es de 0.18 0.22 L/kg. y en caballos es de 0.29 a 0.4 L/kg. Su vida media en perros y gatos es de 45 a 75 minutos y en caballos es de 60 a 90 minutos. **DOSIS:** PERROS Y GATOS 15 a 50mg/kg oral, intravenosa o intramuscular. CABALLOS Potros 100 mg/kg. intravenoso cada 6 a 8 horas. AVES 100 mg/kg. intramuscular dos veces al día

**CARFENICILINA.** Es semejante a la carbenicilina, sólo que es estable en el pH ácido del estómago.

**TICARCILINA.** Similar a la carbenicilina pero hasta cuatro veces más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. No estable en el ácido estomacal y no se absorbe por vía oral. Se aplica solo por vía intramuscular o intravenosa. Es susceptible a la lactamasa. Se puede combinar con un aminoglicosido para hacer sinergia contra *Pseudomonas*, téngase cuidado de no mezclar los antibióticos in vitro, es decir en la jeringa. Existen bolos para aplicación intrauterina en yeguas con metritis por *Streptococo beta hemolítico*. Se recomienda para las septicemias por *Pseudomonas*. Su biodisponibilidad en el caballo después de la aplicación intramuscular es de 65%. El volumen de distribución es de 0.34 L/kg. en perros y en el caballo es de 0.22 a 0.25 L/kg. **DOSIS:** PERROS Y GATOS 15 A 25 mg/kg. cada 8 horas. CABALLOS 44 mg/kg. intravenosa cada 5 horas, intramuscular dos veces al día. Potros 50 mg/kg. intravenosa cada 6 a 8 horas. En endometritis 6 gramos disueltos en 100 a 500 ml de solución salina estéril, intrauterinos diario por tres días durante el estro. AVES 200 mg/kg. intravenoso o intramuscular dos, tres o cuatro veces al día.

**TICARCILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO:** Para administración IV con la ventaja de ser mas activo que la amoxicilina-ácido clavulánico para atacar a *Enterobacter* y a *P aeruginosa*. Tiene la inconveniencia de que necesita de una dosificación frecuente por vía IV.

**AZLOCILINA.** Es el acilureido de la penicilina, tiene cierta relación con la mezlocilina. Es sensible a las  $\alpha$ , debido a la posibilidad de producir resistencia se debe utilizar en combinación con otros antibióticos. No se debe aplicar a neonatos.

**MEZLOCILINA.** Pariente de la anterior. No se absorbe por vía oral y es sensible a la  $\alpha$ . No resiste el pH ácido del estómago y no se absorbe por vía oral. Se distribuye en los líquidos extracelulares y se excreta en la bilis y orina.

**PIPERACILINA.** Muy activa contra Pseudomonas y Klebsiella. No se absorbe por vía oral. Es sensible a las  $\alpha$ -lactamasas. No resiste el pH ácido del estómago y no se absorbe cuando se administra por vía oral. Se elimina rápido por vía renal.

**MECILINA.** Poco activa contra grampositivos, pero muy eficiente contra Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter y Citrobacter.

### **AMIDINO PENICILINAS**

En este grupo de penicilinas destacan el mecilinam y el pivmecilinam. En un sentido estricto no son penicilinas verdaderas.

**Pivmecilinam** en su sal clorhidrato es el éster pivaloiloxy metil clorhidrato del mecilinam. Se absorbe rápido por la vía oral liberando el compuesto original. El mecilinam se puede administrar por vía parenteral. En su espectro antibacteriano destaca su selectividad por las bacterias gram negativas, o sea que su espectro es totalmente opuesto al de las penicilinas naturales. Entre las bacterias que ataca se incluye a E. Coli, Klebsiella sp., Enterobacterias, salmonela y shilguella, Proteus mirabilis y vulgaris. Mientras que la Pseudomona es totalmente resistente. Puede atacar algunas especies de Estreptococos. Su mecanismo de acción es en cierta manera diferente, de tal manera que los gérmenes afectados por el mecilinam toman una forma esférica, es probable que interfieran con los procesos de división celular. Se puede afirmar que a pesar de que la ampicilina y el mecilinam son capaces de matar a E. coli la forma en que lo hacen es diferente. Se puede combinar de manera sinérgica con ampicilina y las penicilinas de amplio espectro. La dosis de mecilinam en el humano es de 0.8 a 2.4 gramos dividida en cuatro tomas.

### **MEZCLAS DE PENICILINAS CON INHIBIDORES DE LAS $\alpha$ -LACTAMASAS TAMBIEN LLAMADAS PENICILINAS POTENCIADAS**

Las penicilinas tienen como enemigo principal para inhibir su efecto antibacteriano, a las enzimas llamadas  $\alpha$ -lactamasas producidas por las mismas bacterianas. Se ha descubierto la posibilidad de inhibir la actividad de estas enzimas de tal manera que las penicilinas puedan aumentar su efectividad terapéutica, perdida previamente por la combinación con dos sustancias: el ácido clavulánico y el sulbactam.

El ácido clavulánico es un  $\beta$ -lactam que se aisló por primera vez del Streptomyces clavuligerus, es un inhibidor muy poderoso de muchas  $\beta$ -lactamasas bacterianas, inhibiendo la exoenzimas mediadas por plásmidos producidas por los estafilococos y las  $\beta$ -lactamasas de gram negativos de los tipos Richmond II,III,IV y V. Incluyendo a la enzima TEM-1 (Tipo III) que es la mas común y está mediada por plásmidos. Esta enzima se encuentra presente en Haemophilus, Neisseria, E. coli, Salmonella y Shiguella. También afecta a algunas enzimas que son mediadas por cromosomas, como las enzimas tipo IV presentes en Klebsiella, Bacteroides y Legionella. No afecta a las enzimas mediadas por cromosomas del tipo 1  $\beta$ -lactamasas de Richmond

presentes en *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Parece que el ácido clavulánico actúa como un inhibidor irreversible de las enzimas, en particular la  $\beta$ -lactamasa. Se presenta en forma comercial combinando el clavulanato de potasio con Amoxicilina y Ticarcilina.

**AMOXICILINA COMBINADA CON CLAVULANATO DE POTASIO** En esta se combina el trihidrato de amoxicilina y el clavulanato de potasio se mezclan en proporciones fijas de 2 a 1 ó de 4 a 1 respectivamente. Esta combinación fue más efectiva en el tratamiento de las otitis aguda media en niños, en los cuales se presentó una diarrea leve con la combinación de amoxicilina y clavulanato. Se indica el uso de esta combinación también en casos de sinusitis aguda por gérmenes resistentes a la misma amoxicilina. Se ha utilizado con eficacia en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por *E. coli*. Asimismo en infecciones de piel, tejidos blandos y en heridas por mordeduras profundas que se infectan. No es útil en presencia de cefalosporinas tipo I producidas por la familia *Enterobacteriaceae* en especial *Pseudomona*.

**COMBINACION DE TICARCILINA CON CLAVULANATO DE POTASIO** En esta mezcla la proporción es de 30:1 respectivamente para administración parenteral. Su uso se orienta hacia infecciones serias del aparato respiratorio, tracto urinario, hueso y articulaciones y asimismo en piel y tejidos blandos.

**SULBACTAM** Este es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas que tiene la propiedad de unirse de manera irreversible a la  $\beta$ -lactamasa en un proceso conocido como "inhibición suicida". Químicamente es una molécula  $\beta$ -lactámica. También se llega a conjugar con proteínas conjugadoras de penicilina de algunas bacterias como el *Staphylococo aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis* y otros. Debido a esto posee cierta propiedad leve antibacteriana sobre todo contra *Neisseria*. Tiene la particularidad de que facilita la entrada de la ampicilina a la célula alterando los poros de la membrana celular.

**COMBINACION DE SULBACTAM CON AMPICILINA** A esta combinación se le denomina prodroga, el antibiótico y el inhibidor de la penicilinasas se encuentran conjugadas por una unión éster doble al través de un grupo metileno. Al ser administrado el compuesto por vía oral, se hidroliza durante el proceso de absorción. En esta forma de administración la ampicilina se absorbe con mayor eficiencia. El sulbactam y la ampicilina se distribuyen rápidamente a todos los tejidos y líquidos orgánicos, lo que permite atacar con eficiencia infecciones alojadas en sitios difíciles de alcanzar tales como las otitis medias, sinusitis y neumonías profundas. Se elimina por la orina debido a una excreción tubular.

**CARBAPENEMS** Son sustancias que se diferencian de las penicilinas debido a que en su anillo de cinco miembros se encuentra presente un sulfuro. El **Imipenem** es el único de esta clase de antibióticos que se puede obtener. Es muy tóxico al riñón y debido a que las concentraciones renales son muy bajas; se le combina con **cilastatin**, como inhibidor de las enzimas renales. Esta combinación actúa contra gérmenes gram- aerobios y anaerobios incluyendo a *Pseudomona spp.* La dosis de esta combinación en perro y gato es de 2 mg/kg. por infusión intravenosa lenta, cada 6 a 8 horas.

**DORIPENEM**

Derivado betalactámico de los carbapenems de amplio espectro. Su mecanismo de acción igual a las penicilinas, se conjuga con las proteínas conjugadoras de proteínas de las membranas celulares de las bacterias lo que impide su continua formación. *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* se conjuga con PBP 2, encargada del mantenimiento de la forma celular. Los carbapenems son de amplio espectro de los más activos, el Doripenem presenta un espectro similar al del imipenem y meropenem, atacando a bacilos gram negativos incluyendo a las Enterobacteriaceae *P. Aeruginosa*. También ataca a gram positivos excepto a los que resisten la acción de la meticilina como los Estafilococos, pero no ataca a enterococos.

Recomendaciones en el uso del doripenem

Usar contra bacterias resistentes como la *P aeruginosa*, *E coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Precauciones en su uso.

Si el preparado de doripenem presenta una coloración ligeramente amarilla al reconstituirla la potencia se mantiene, pero si el color es ámbar oscuro o café, entonces se presentó una oxidación significando pérdida de potencia.

Dosis

Estas se respaldan por modelos farmacocinéticos

300 mcg/kg (0.3 mg/kg) ó 1 mL por cada 34 kg en una sola inyección IM

Tiempo de retiro

Bovinos carne 34 días. En aplicación transdérmica 45 días.

Porcinos carne 24 días

*No administrar a ganado lactante y evitar administrar dentro de los dos meses posparto.*

*No administrar a vacas mayores de 20 meses de edad*

*Perros y gatos*

*8 mg/kg q8h IV*

*Especies mayores*

*Usar dosis para pequeñas especies en potrillos*

### **IMIPENEM CILASTATIN**

Del grupo de los carbapenems de amplio espectro, inactiva las PBP produciendo lisis celular en forma rápida, permitiendo un efecto bactericida más prolongado. Efectivo contra germen gram positivos, incluyendo a las Enterobacteriaceae y a *Pseudomonas aeruginosa*. El cilastatin no posee actividad antibacteriana, pero es un inhibidor específico de la dipeptidasa renal (dihidro peptidasa DHPI-I), bloqueando los mecanismos tubulares renales que dejan pasar al imipenem, lo que permite una reabsorción tubular del imipenem aumentando su  $t_{1/2}$ .

Las dosis se calcularon en base a su farmacocinética en gatos, perros y equinos,



En gatos cuando se aplica por vía IM y SC se absorbe en 90 a 100%.

En perros IV y SC se absorbió en un 145 a 159%. Se puede afirmar que en perros y gatos la mayor vía de administración es la SC.

Usos: Para infecciones resistentes por *P aeruginosa*, *E coli* y *Klebsiella pneumoniae*, tiene acción contra gram positivos pero se recomienda usar otros antibacterianos para atacar a gram positivos.

Dosis

Perros; 5 mg/kg q6h-8h en aplicación lenta IV o SC

Gatos: 5 mg/kg q6h-8h en aplicación lenta IM o SC

Caballos: 10 – 20 mg/kg q6h en aplicación lenta IV.

### **MEROPENEM**

De amplio espectro relacionado con el imipenem se conjuga con las PBPs, en su espectro antimicrobiano se incluyen los bacilos gram negativos (*Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*), también es activo contra la mayoría de las bacterias gram positivas, con la excepción de los gérmenes resistentes a la meticilina como las cepas de Estafilococos, No tiene actividad contra Enterococos. El meropenem es el más activo de todos los betalactámicos.

USOS: como opción contra gérmenes resistente a otros antibióticos, recomendable contra infecciones por *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. El meropenem es un poco más potente que el imipenem.

DOSIS

Perros

8.5 mg/kg SC q 12h ó 24 mg/kg IV c12h

Para infecciones del tracto urinario 8 mg/kg q12h SC

Contra *P. aeruginosa* 12 mg/kg q8h SC ó 25 mg/kg q8h IV

POTRILLOS: se podría usar la misma dosis recomendada para perro y gato

### **ERTAPENEM**

De los carbapenems de amplio espectro, resiste la hidrólisis causada por varias beta-lactamasas, incluyendo la penicilinasa y la cefalosporinasa y las beta-lactamasas de acción extendida.. Ataca a bacilos gram negativos incluyendo a *Enterobacteraceae*. No es efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*. Tiene buena acción contra bacterias gram positivas, excepto las que resisten a la meticilina como las cepas de *Estafilococo* y *enterococo*.

Se une a las proteínas plasmáticas en hasta un 95% lo que le permite una vida media mas prolongada.

#### DOSIS

Perros y gatos, 30 mg/kg c8h IV ó SC

**MONOBACTAMS** Son antibióticos  $\beta$ -lactámicos monocíclicos. El **astreonomam** es el representante. Muy poderoso contra bacterias gram- incluyendo a *Pseudomona aeruginosa*. Poco efecto contra gram + y anaerobios. Se utiliza en pacientes alérgicos a la penicilina y cefalosporinas.

#### AMINOGLÚCOSIDOS ANTIBIÓTICOS AMINOCICLITOLICOS

Este grupo se inició con el descubrimiento de la estreptomina producida por un actinomiceto en 1944. Y en la actualidad los aminoglicósidos aprobados para su uso en medicina son: estreptomina, neomicina, kanamicina, tobramicina, paromomicina que derivan de los cultivos del estreptomicetes y la gentamicina y sisomicina que derivan de los cultivos de *Micromonospora*. Y como derivados de estos últimos se encuentra la amikacina y netilmicina. **Mecanismo de acción:** Los aminoglicósidos son aminociclitoles aminoglicosídicos y para que produzcan su efecto tienen que ser transportados de manera activa al interior de la célula susceptible; este transporte se inhibe por la presencia de cationes divalentes tales como  $Ca^{++}$  y el  $Mg^{++}$ , la hiperosmolaridad, la disminución del pH y la anaerobiosis. Por lo general son bactericidas y se ha observado que se conjugan con la unidad subribosomal 30S para provocar la iniciación de un complejo 70S no funcional, que a su vez da lugar a una inhibición de la síntesis proteica de la célula bacteriana provocando fallos en la lectura de los códigos genéticos. Sin embargo cada grupo de aminoglicósidos presenta variantes en el mecanismo de acción. Por ejemplo los análogos se conjugan con la subunidad 50S (amikacina) acción que se inhibe de manera competitiva por la neomicina y la gentamicina. A la fecha no está esclarecido el porqué los aminoglicósidos son bactericidas, sobre todo al compararlos con otros antibióticos inhibidores de la síntesis proteica como la tetraciclina y el cloranfenicol que son bacteriostáticos. Los aminoglicósidos atraviesan la membrana celular de las bacterias por difusión simple y también por medio de un transporte que involucra al  $O_2$ . Esto explica el porque las bacterias anaerobias son resistentes. Se ha observado que en algunas bacterias gram- los aminoglicósidos atraviesan la membrana por difusión utilizando los canales acuosos formados por porino-proteínas.

**Resistencia a los aminoglucósidos.** Debido a que se usan de manera indiscriminada como primera opción se han desarrollado un gran número de bacterias resistentes a estos por mecanismos varios entre los cuales se enumeran los siguientes:

1. Alteración del ribosoma
2. Disminución en la absorción del antibiótico a la célula bacteriana
3. La inactivación enzimática del antibiótico

La resistencia a los antibióticos es de preocupación en el caso de la producción de enzimas bacterianas que los inactivan; ésta se presenta con la interacción de genes

extracromosómicos (plásmidos) que se transmiten preferentemente por conjugación, modifican a los aminoglicósidos acetilando los grupos amino, o por fosforilación o acetilación de grupos hidroxilo específicos. Entre las enzimas conocidas capaces de inactivar a los aminoglicósidos se mencionan a fosfoesterasas, adeniltransferasas y acetiltransferasas. Estas enzimas pueden ser producidas por enterobacterias, estafilococos, estreptococos y pseudomonas.

**REACCIONES ADVERSAS A LOS AMINOGLICOSIDOS.** Pueden producir ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, debido a que poseen un rango terapéutico/tóxico muy bajo. **Ototoxicidad.** Est relacionada con la dosis, y se produce cuando existen concentraciones elevadas del aminoglicosido, o cuando la terapia es duración mayor a diez días y también cuando se repite con frecuencia la medicación en un mismo animal. Aunque afectan tanto a la porción vestibular como a la auditiva, existe cierta predilección por cada aminoglicosido para afectar a estas estructuras, por ejemplo: la neomicina, kanamicina y amikacina disminuyen la agudeza auditiva; mientras que la estreptomina y la gentamicina afectan la función vestibular. **Nefrotoxicidad.** Todos son nefrotóxicos afectan a los túbulos renales proximales, debido a que se concentran en 5 a 50 veces mas en la corteza renal, provocando inflamación celular y la presencia de vacuolas citoplásmicas con cuerpos mieloides dentro de los lisosomas, siendo posible la presencia de una necrosis tubular. El primer síntoma de daño es proteinuria porque se aumenta la excreción de  $\beta$ -2-microglobulina y las enzimas tubulares renales como la alanina aminopeptidasa, la  $\beta$ -D-glucosaminidasa y la alcalino fosfatasa. Sin embargo el síntoma claro de daño renal es el aumento en la concentración sanguínea de creatinina o del nitrógeno ureico sanguíneo. El autor en experimentos con caballos observó que la aplicación intramuscular continua de neomicina no afectó la función renal<sup>1</sup>. **Bloqueo neuromuscular.** Es muy raro que se llegue a producir un bloqueo neuromuscular con aminoglicósidos. Solo existe riesgo en pacientes que estén bajo el efecto de medicamentos relacionados con la función nerviosa como los relajantes o los depresores del Sistema Nervioso Central. También existe posibilidad de su efecto en pacientes que sufran de miastenia grave o de hipocalcemia.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON AMINOGLICOSIDOS.** Se ha observado que la carbenicilina, ticarcilina, mezlocilin, azlocilin y piperacilin pueden inactivar a los aminoglicósidos sobre todo a la tobramicina y a la gentamicina in vitro cuando se mezclan juntos en infusiones intravenosas, pero en vivo no parece suceder este antagonismo. El efecto ototóxico de los aminoglicósidos puede aumentar con la presencia del ácido etacrinico (diurético). Su nefrotoxicidad aumenta cuando se combinan con metoxyflurane, amfotericina B, vancomicina, ciplastin, ciclosporina, indometacina intravenosa y cefalotina.

### **ESTREPTOMICINA**

Fue el primero de los aminoglicósidos, en medicina humana está en desuso porque existen otros aminoglicosidos de mejor opción. En Veterinaria se usa en combinación con la penicilina en sinnúmero de presentaciones comerciales. La estreptomina es bactericida, la dihidroestreptomina y la estreptomina son básicamente iguales, sólo que la dihidro es muy usada en veterinaria porque es la más estable en solución.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO** En general, la estreptomina ataca a gramnegativos, sobre todo en pH alcalino. Los microorganismos más sensibles son: Brucella, Actinobacillus mallei, Klebsiella, Nocardia, Erysipelothrix, Pasteurella pestis y tularensis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Haemophilus, Shigella. Recuérdese que la estreptomina es el antibiótico que más se presta a la producción de resistencia bacteriana por mutación. Las cepas de microorganismos muy sensibles, con facilidad se vuelven resistentes y presentar resistencia cruzada con kanamicina y viomicina.

No se debe administrar a herbívoros per os, porque es más potente que las sulfas entéricas y produce un desequilibrio bacteriano muy pronunciado. En animales carnívoros y omnívoros produce deficiencia de vitamina K. Se ha observado que cuando se administra a mujeres preñadas el feto puede nacer con afecciones del 8º. par craneal.

**SINERGIAS DE ESTREPTOMICINA CON OTROS ANTIBIÓTICOS:** Se sabe que este antibiótico combinado con penicilina G, ampicilina, cefalotina, polimixina, sulfas, eritromicina, etc., puede producir un efecto antibacteriano aditivo o supraaditivo. Para atacar a E. coli se tuvieron excelentes resultados al combinar estreptomina con tetraciclinas. En contra de enterococos parece ser que la combinación vancomicina-estreptomina produce un efecto sinérgico.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Produce una acción directa sobre los ribosomas al inhibir la síntesis proteica y disminuir la exactitud en la transmisión de los códigos genéticos. Sobre todo evita la polimerización de los aminoácidos, lo que provoca la muerte de las bacterias. También afecta a la capacidad selectiva de la membrana celular, lo cual causa el efecto sinérgico con la penicilina.

**ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** Se absorbe poco por el intestino, pero bien y rápido por vía parenteral. Se distribuye en todos los líquidos extracelulares; en el ojo es detectable en el humor acuoso, pero no en el humor vítreo. Penetra hacia los líquidos sinoviales y del pericardio en cantidades muy pequeñas. Atraviesa la barrera placentaria, sobre todo en las etapas finales de la preñez. La concentración en el líquido peritoneal es similar a la del plasma. La barrera hematoencefálica permite el paso de cantidades muy pequeñas de estreptomina. Sus mayores concentraciones se encuentran en el hígado, músculo y tiroides. Se observan concentraciones bajas y más bien nulas en el cerebro, pulmón y bazo. La dihidroestreptomina se difunde con eficacia hacia los abscesos agudos y con facilidad hacia la glándula mamaria. Las concentraciones detectadas en la leche son bastante aceptables, lo que se puede aprovechar para utilizarla por vía parenteral y general en el tratamiento de la mastitis por gérmenes sensibles, pero si después de dos aplicaciones intramamarias no se observa mejoría, entonces se debe eliminar la estreptomina y buscar apoyo del laboratorio de diagnóstico y administrar otro antibacteriano.

**EXCRECIÓN:** La estreptomina se excreta por filtración glomerular; se observa que de un 50 a 60% es excretada por vía urinaria sin sufrir cambio alguno en su estructura química. Un 40 a 50 % restante que no es excretado parece almacenarse en los diferentes tejidos del cuerpo, en vacas se alcanzan niveles máximos a las ocho horas

después de la administración parenteral. La dihidroestreptomicina es excretada en la leche a concentraciones de 0.05 a 0.13 mg/ml.

**VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:** Se prefiere la vía intramuscular para tratar las infecciones sistémicas, combinada con penicilina. Se puede utilizar la inyección subcutánea, pero lo más probable es que se produzcan reacciones inflamatorias en el sitio de aplicación. No es recomendable la vía intravenosa porque es muy fácil que la estreptomicina produzca efectos adversos como tromboflebitis. La vía bucal es útil para tratar infecciones sistémicas, porque la estreptomicina no se absorbe en el intestino. En aves se utilizó en forma de polvo suspendido en el aire del ambiente para tratar infecciones de los sacos aéreos.

**DOSIS:** Para todos los animales 10 mg/kg. por vía intramuscular en solución acuosa cada ocho a 12 horas. En aves, se debe dosificar a razón de 80-100 mg/kg. por vía intramuscular, En cirugía de emergencia se han utilizado dosis de 120 millones de U.I. de penicilina con 7 g. de estreptomicina sin producir complicaciones en el hombre, a condición de cuidar al día siguiente el cambio a sulfas y nitrofuranos.

**TOXICIDAD AGUDA:** Es raro observarla durante su uso terapéutico, siendo más probable cuando se administra la estreptomicina por vía intravenosa. Los síntomas de intoxicación (dosis de 100 a 500 mg/kg.) son muy variables; van desde un simple malestar hasta la muerte por paro respiratorio y depresión vasomotora. Una dosis de 400 mg/kg. en el perro provoca hipotensión irreversible. El perro y el gato son las especies más susceptibles a la toxicidad aguda. En ellos se observa una respuesta anafilactoide con náuseas y vómito. En ocasiones, pérdida de la conciencia e hipotensión.

**TOXICIDAD CRÓNICA:** Se presenta después de terapias prolongadas con estreptomicina; afecta a los mecanismos vestibulares y auditivos. Es en realidad raro observarla en veterinaria porque su diagnóstico clínico es muy difícil. El grupo de los aminoglicósidos en general lesionan al octavo par craneal cuando se administran en dosis excesivas. La kanamicina produce sordera y la gentamicina, junto con la estreptomicina, posee una afinidad tóxica por la porción vestibular de este par craneal. Se recomienda no asociarlas.

#### **Usos especiales:**

En leptospirosis de vacas y ovejas se puede aplicar en dosis de 25 mg/kg. dos veces al día por 5 a 7 días. En vibriosis bovina se utiliza a razón de 22 mg/kg. dos veces al día por 3 días acompañando de lavados de pene y prepucio con solución de estreptomicina. En dermatofitosis bovina se utiliza una dosis de 70 mg/kg./día de dihidroestreptomicina acompañándose de 70,000 U.I./Kg. de penicilina en dosis única. Es el medicamento de elección contra la plaga del perro y del gato producida por *Yersinia pestis* el tratamiento debe instituirse y mantenerse por 10 a 15 días.

#### **DIHIDROSTEPTAMINO AMINOGLICOSIDOS: GRUPO DE LA NEOMICINA**

La **NEOMICINA** es un antibiótico del grupo de los aminoglicósidos que se obtiene del hongo *Streptomyces fradiae*. La neomicina es un complejo de tres grupos (A, B y C). La presentación comercial terapéutica es la Neomicina B, una sustancia polibásica, hidrosoluble y termoestable (no al autoclave) que fácilmente forma sales. El sulfato es muy estable, desecado (2 años) o en solución; es más activa en pH alcalino. Una vez

en solución debe mantenerse en refrigeración; de lo contrario se oscurece y se echa a perder. Es inactivada por todo tipo de compuestos que contengan ácidos sulfónicos, los cuales la precipitan. Un miligramo de sulfato de neomicina pura debe ser equivalente a no menos de 650 U.I.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** La neomicina es un antibiótico de amplio espectro muy similar al de la kanamicina y es varias veces más activo que la estreptomicina. Entre los microbios gramnegativos susceptibles se encuentran: *Aerobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Vibrio*. De los gérmenes grampositivos susceptibles se pueden mencionar: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia*, *Leptospira*. Su eficacia es variable contra *Pseudomonas aeruginosa* y se ha demostrado activa contra *Treponema* y *Entamoeba*. Puede presentarse resistencia cruzada con estreptomicina; pero las bacterias resistentes a la neomicina pueden ser atacadas con tetraciclinas. Existe también una resistencia cruzada con la kanamicina.

**MECANISMO DE ACCION:** Inhibe la transmisión del código genético del mRNA, ataca específicamente a la unidad subribosómica 30-S, y provoca la acumulación de monosomas de estreptomicina dentro de la célula bacteriana. Desde el punto de vista fisicoquímico, la neomicina es muy polar, característica que le impide atravesar con facilidad la membrana celular bacteriana. Para llegar a los ribosomas se vale de sistemas de transporte activo como el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y las quinonas respiratorias de la pared celular bacteriana. Las bacterias adquieren una resistencia muy lenta con este antibiótico.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe muy poco por vía bucal, pero rápidamente por la intramuscular y se distribuye con amplitud por todos los líquidos y tejidos orgánicos. Se excreta rápidamente en la orina. Posee la capacidad de ser ototóxica y nefrotóxica, lo cual limita su uso parenteral. Se recomienda para uso entérico. Es curioso que no está aprobada para inyección intramuscular pero en México se utiliza y comercializa profusamente para administración intramuscular. En vacas puede precipitar una fiebre de leche, sobre todo al posparto. El autor ha experimentado en su uso en vacas y caballos y no le ha sido posible encontrar efectos tóxicos inherentes al aminoglicosido, después de administrado por vía intramuscular por 15 días seguidos cada 12 horas 5 mg/kg.

**PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN:** El más común es el sulfato de neomicina y viene en forma de ungüento para uso oftálmico y tópico. Para su posible uso parenteral se presenta en viales de 0.5, 5.0 y 10.0 gramos para diluir en solución fisiológica salina para aplicación local tópica y, si se diera el caso, para administración intravenosa.

**DOSIS:** PERROS, 22 mg/kg. oral dos o tres veces al día para el tratamiento de la encefalopatía. En el caso de que se necesite un tratamiento de emergencia por encefalopatía hepática resultante de una derivación portosistémica: primero proceda a evacuar digestivo posterior con un enema, y después instilar 10 a 20 mg/kg. de sulfato de neomicina diluido agua. En estos casos no se recomienda la neomicina oral. También es recomendable 15 mg/kg. en enema cada 6 horas después de un enema de lavado o si se desea se puede administrar por vía oral 10 a 20 mg/kg. cada 6

horas. Se puede usar con lactosa. En el tratamiento de sobrecrecimiento bacteriano intestinal 20 mg/kg. por vía oral dos a tres veces por día.

**GATOS**, 10 A 20 mg/kg. en encefalopatía hepática por derivación portosistémica. También se puede utilizar en combinación con lactosa o en enemas para lavados. En el caso de que sea necesario utilizarla en terapia sistémica se puede usar en dosis de 3.5 mg/kg. intramuscular o subcutánea cada hora, pero debe ejercerse una PRECAUCIÓN extrema.

**BOVINOS**, en el caso de infecciones entéricas producidas por gérmenes susceptibles 7 mg/kg. oral cada 12 horas. Se ha utilizado en el alimento a razón de 70 a 140 g/ton. Para las infecciones respiratorias como la broncopneumonia y la neumonía fibrinosa 88 mg/kg. intramuscular o subcutánea cada 8 a 12 horas.

**CABALLOS**, Para administración oral en el tratamiento de infecciones entéricas producidas por gérmenes susceptibles, en caballos adultos 4 a 7 gramos por día dividida en dos a cuatro tomas. En potros 2 a 3 gramos por día dividida en dos a cuatro tomas. En infecciones respiratorias se puede utilizar para el tratamiento de la pleuritis y también de la neumonía en dosis de 5 mg/kg. por día intramuscular o intravenosa cada 12 horas.

**PORCINOS**, Para infecciones entéricas en cerdos jóvenes 0.75 a 1 gramo/día oral en 2 a 4 tomas.

**OVEJAS Y CABRAS**, Corderos 0.75 a 1 gramo/día oral dividida en 2 a 4 tomas. También se puede administrar en el alimento a razón 70 a 140 gramos/ton y en el agua de bebida a una concentración de 200 a 400 mg/4 litros.

**AVES**, En gallinas, pavos y patos en el alimento a razón de 70 a 140 gramos/ton, en el agua de bebida calculando que el animal en su consumo diario consuma 11 mg/kg.

**SERPIENTES**, En el caso de gastritis bacteriana úsese la gentamicina por vía intramuscular una aplicación cada 72 horas junto con neomicina oral 15 mg/kg. y lactobacilos vivos por vía oral.

**EFFECTOS COLATERALES:** Entre los principales se encuentran problemas de hipersensibilidad, sobre todo en la piel, que presenta reacción cruzada con estreptomina, kanamicina, paromicina y gentamicina. Cuando el tratamiento se prologa por varios días, suelen presentarse problemas de superinfecciones y síndrome de mala absorción.

**TOXICIDAD:** Es muy tóxica al riñón y al nervio auditivo. Sus efectos nefrotóxicos son reversibles, pero los ototóxicos, irreversibles. No debe medicar por más de dos a tres días.

**COMBINACIONES CON OTROS ANTIBIÓTICOS:** La neomicina ha sido combinada exitosamente con penicilina, bacitracina y polimixina.

**Nota:** Potencia el efecto de algunos anestésicos generales y relajantes musculares por poseer en sí una propiedad de bloqueo neuromuscular. Los aminoglicósidos disminuyen la cantidad de calcio circulante (libre y fijo) por lo cual se deben utilizar con precaución en vacas que han padecido la fiebre de leche y en animales que están a punto de dar a luz.

La neomicina es un antibiótico cosmopolita porque se la encuentra en casi todos los preparados contra la diarrea y la mastitis.

### **GRUPO DE LA KANAMICINA**

En este grupo al que pertenece la kanamicina, se añaden los derivados semisintéticos como la amikacina, así como las nebramicinas tobramicina y apramicina, y la gentamicina, netilmicina y la sisomicina.

### **KANAMICINA**

Este antibiótico también pertenece al grupo de los aminoglicósidos; es producido por *Streptomyces kanamiceticus*. Es una sustancia hidrosoluble muy parecida a la neomicina y químicamente similar a la estreptomina; es termoestable, se oxida al ponerse en contacto con el aire sin perder su potencia. Existe en dos formas, A y B, las cuales están presentes en las preparaciones comerciales en una proporción de 97% y 3% respectivamente.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Ataca gérmenes grampositivos y gramnegativos. Entre los más susceptibles se pueden mencionar: *Escherichia coli*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Paracolon*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Neisseria*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus*. No activa contra *Pseudomona aeruginosa*

**MECANISMO DE ACCION:** Similar a la neomicina, produce un interrupción en la transmisión de los códigos genéticos, a nivel de la unidad subribosómica 30 S. Ver introducción de los aminoglicósidos.

**RESISTENCIA A LA KANAMICINA:** Las bacterias producen resistencia principalmente por conjugación por medio de plásmidos, existe resistencia cruzada entre kanamicina, neomicina y paromicina; en menor proporción con estreptomina. Se puede desarrollar una resistencia cromosómica de manera lenta pero de menor importancia

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** No se absorbe por la vía bucal, y cuando se administra per os puede causar diarrea, estomatitis y proctitis. Por vía intramuscular se absorbe bien, pero la inyección es dolorosa y puede causar abscesos estériles. La vida media biológica de la kanamicina varía de acuerdo con la edad del animal. En recién nacidos dura hasta 12 horas; en el hombre adulto dura hasta seis; en personas de edad avanzada dura hasta ocho o 10. No se une a proteínas plásticas, se excreta por los glomérulos y en menor proporción por los túbulos. No altera la flora intestinal cuando se administra por vía parenteral. Se difunde bien hacia los líquidos pleural, ascítico, sinovial y peritoneal, pero poco hacia el líquido cefalorraquídeo. Es ototóxico y nefrotóxico; potencia a los medicamentos bloqueadores neuromusculares y a los agentes anestésicos. Las concentraciones elevadas de  $Ca^{++}$  inhiben la actividad de la kanamicina. **PREPARADOS:** Se emplea sulfato de kanamicina por vía bucal y parenteral. Se prefiere la administración intramuscular. Es el antibiótico de elección en septicemias por gérmenes grampositivos. Es mejor que la neomicina.

**USOS:** Vacas, ovejas, perros y cerdos por vías intramuscular, en dosis de 5-12 mg/kg. cada 12 horas, con la particularidad de que no se excreta en la leche. Por la vía bucal en perros y gatos 20 a 30 mg/kg./día en tres dosis. En los gatos puede producir una pérdida de peso. En las terneras, 10 mg/kg. por vía intramuscular producen niveles en



una hora, con persistencia de los niveles terapéuticos hasta por ocho horas; y cuando se administra por vía subcutánea, la persistencia terapéutica perdura hasta 12 horas. En terneras, dosis de 3 a 5 mg/g producen concentraciones terapéuticas de una persistencia de ocho horas. En gallinas, 1 mg/kg. por vía intramuscular mantiene concentraciones terapéuticas hasta por 24 horas. En cerdos 1 mg/kg. por vía intramuscular causa concentraciones terapéuticas hasta por 12 horas. No se utilice cuando exista la sospecha de algún problema renal. En equinos 10 mg/kgq24h IV.

**ADVERTENCIAS:** Cuando se utiliza la kanamicina para el tratamiento de infecciones entéricas producidas por salmonela en el perro, estos continúan eliminando la salmonela por mucho tiempo después, por lo que se recomienda hacer cultivos secuenciales de heces para evitar este efecto.

La kanamicina no es aceptable su uso en animales productivos porque su tiempo de retiro es de hasta 18 meses.

### **PAROMOMICINA (aminosidina, hidroximicina, caenulina)**

Este antibiótico también de los aminoglicósidos es producido por *Streptomyces rimosus*, tiene la particularidad de ser amebicida y antiparasitario. Es muy activo contra bacilos gram negativos aerobios, entre los que destacan las enterobacterias como *E. coli*. Pero *Pseudomonas aeruginosa* es resistente. Se observa que muchas cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles. Ataca a *Entamoeba histolytica* y algunas tenias entre estas *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobotrium latum*, *Dypidilium caninum* y *Himenolepis nana*. No es efectivo contra amebiasis extraintestinales.

No se absorbe por el tracto gastrointestinal. Se usa preferentemente contra infecciones colonicorrectales o profiláctico en cirugías de colon.

### **GENTAMICINA**

Este antibiótico se obtiene de *Micromonospora purpúrea*, del cual se aislaron tres compuestos muy similares entre sí: las gentamicinas C1, C2 y C1A. Es hidrosoluble y termoestable, resiste varios pH y no necesita ser refrigerada. **ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Es el más activo de los aminoglicósidos, es de amplio espectro, ataca a gérmenes gramnegativos aerobios incluyendo a las enterobacterias, entre los que se encuentran: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, diplococos, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus*, *Mima*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma tuberculosis*. Al combinarla con ampicilina y kanamicina, o con ambas, parece producirse un efecto aditivo en contra de *Proteus*. Combinada con colistin se producen efectos aditivos en contra de *Pseudomonas*. El cloranfenicol antagoniza a la gentamicina. **MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA:** Produce un error en la lectura y transcripción metabólica de los códigos genéticos. Las bacterias resistentes a la gentamicina muestran resistencia cruzada con neomicina, kanamicina, paromomicina y estreptomicina. **ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** No se absorbe por vía bucal y cuando se aplica por vía intramuscular se logran máximos niveles sanguíneos en 60 minutos; disminuye a las seis a ocho horas. A mayor dosis mayor duración de los niveles sanguíneos, y puede aplicarse por vía intravenosa e intratecal. Su dosis en la vaca es de 0.4 L/kg. Una dosis de 4.4 mg/kg. intramuscular en el

caballo produce una concentración máxima en 30 minutos al difundirse hacia el líquido sinovial, en donde alcanza su máxima concentración a las dos horas; posee una persistencia plasmática de ocho horas en equinos. La duración de niveles terapéuticos se mantiene hasta por doce horas y después de 1 a 2 días de terapia los niveles sanguíneos se pueden mantener hasta por 24 horas con una sola dosis. Se excreta por filtración glomerular (40%). El organismo acumula o secuestra hasta un 60% del total de una dosis. Se difunde hacia el líquido cefalorraquídeo hasta en un 40% en casos de inflamación de las meninges, pero cuando éstas son normales no atraviesa la barrera cerebral. Muestra ototoxicidad sobre todo contra la porción vestibular, y a grandes dosis puede provocar daño renal recomendándose que la dosis se ajuste de manera estricta porque se informa que tres veces la dosis normal en perros produce nefrotoxicidad. Su capacidad para atravesar fácilmente la placenta predispone a los fetos a su efecto tóxico. En casos muy raros origina parálisis respiratoria por su capacidad bloqueadora neuromuscular, la cual se antagoniza con la administración de calcio y neostigmina. **USOS:** De preferencia como profilaxis antes de operaciones del tracto genitourinario o gastrointestinal. También es utilidad en posibles infecciones cardíacas (endocarditis). No debe utilizarse de primera intención. El autor la utiliza en perros para casos de infecciones respiratorias de curso aguda acompañadas de piroxia que no cede a los antipiréticos comunes. **DOSIS:** En perro y gato, de 4 a 6 mg/kg. cada 6 a 8 horas. En caballo, de 4 a 5 mg/kg. cada 8 horas a 12 horas. **VACAS** 5 mg/kg. cada 8 horas. **AVES DE PRESA:** 2.5 mg/kg. cada 8 horas im.

### **AMIKACINA**

En su sal sulfato fue el primer aminoglucósido sintético derivado de la kanamicina, tiene la particularidad de resistir a las enzimas que inactivan a los aminoglicósidos. 1.3 gramos de sulfato de amikacina es equivalente a un gramo de amikacina, 50.9 mg de base deben de tener una potencia de 50,600 U.I. La solución para inyección es estable por hasta dos años. **ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Es activo contra bacilos gram negativos aerobios, enterobacterias, Pseudomonas, Staphylococcus aureus y Micobacterium tuberculosis. Solo es inactivado por dos enzimas inactivadoras de aminoglicósidos: la acetiltransferasa AAC 6' y a la enzima adenilante ANT 4'. **FARMACOCINETICA.** Su paso por el organismo sigue una secuencia similar a la de los aminoglicósidos anteriores. Se distribuye primariamente en el líquido extracelular. Pasa con dificultad al líquido cerebroespinal y se elimina sin sufrir cambios por filtración glomerular en la orina. Después de la aplicación intramuscular en perros y gatos se producen niveles máximos en 30 a 60 minutos, con una vida media promedio en perros de 1 a 2 horas. **USOS:** Parenteral para infecciones severas producidas por bacilos aerobios gram negativos tales como bacteremias, infecciones intra abdominales, infecciones de tejidos blandos, quemaduras, infecciones óseas y articulares, asimismo en infecciones respiratorias profundas y en infecciones complicadas del tracto urinario. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Al igual que todos los aminoglicosidos se debe utilizar con precaución cuando el enfermo está siendo medicado con medicamentos que tienen capacidad nefrotóxica o neurotóxica, entre las que se pueden mencionar a la anfotericina B, otros aminoglicosidos, aciclovir, bacitracina parenteral, ciplastin, metoxiflurane, polimixina B o vancomicina. Existe mucha discusión acerca del uso combinado de la amikacina con cefalosporinas, por la posibilidad de producir un efecto nefrotóxico aditivo, efectos que se han observado al

combinarla con cefaloridina y con cefalotina. El efecto nefrotóxico también se puede potenciar cuando se utiliza en conjunto con diuréticos como la furosemida, el ácido etacrínico y asimismo con los diuréticos osmóticos como el manitol y la urea. Cuando se utiliza la amikacina con anestésicos generales o con bloqueadores neuromusculares se puede potenciar el efecto relajante.

**DOSIS:** Debido a la gran variabilidad que existe de paciente a paciente con relación a la toxicidad de los aminoglicósidos, se recomienda que se vigilen los niveles séricos de los pacientes, con el fin de mantener niveles terapéuticos de amikacina y también para disminuir el riesgo de toxicidad. Para asegurar su eficacia y disminuir su toxicidad se pueden seguir los siguientes consejos:

a) Calcúlese la dosis sobre la base del tamaño del animal, mientras más grande menor ser la dosis.

b) Mientras mayor sea el número de riesgos la dosis será menor. Entre los riesgos se pueden mencionar la edad, presencia de fiebre, sepsis, enfermedad renal y deshidratación, entre muchos otros.

**DOSIS:** PERROS Y GATOS, 10 mg/kg. cada 8 horas. BOVINOS, 10 a 20 mg/kg. intramuscular o subcutáneo cada 8 horas. CABALLOS, 6.6 mg/kg. intramuscular, intravenosa cada 12 horas. En potros 7.5 mg/kg. intravenoso cada 12 horas. Para infusión uterina 2 gramos mezclados en 200 ml de solución salina una aplicación diaria por tres días seguidos. NO afecta el % de concepciones cuando se usa en la dilución del semen. AVES, En la sinusitis con ojos hundidos de los macacos 40 mg/kg. intramuscular una o dos aplicaciones diarias por 3 a 5 días. Se debe complementar con lavados de los senos utilizando 10 a 30 ml en cada seno el tratamiento debe continuarse por dos semanas. En Psitacidas infectadas con *Pseudomona* 20 a 40 mg/kg. intramuscular cada 12 horas, se puede usar una dosis menor cuando se combina con cefotaxime. TORTUGAS, Para las enfermedades del caparazón 10 mg/kg. en tortugas de agua, en tortugas de tierra un día si y un día no. Se combina con un antibiótico beta lactámico. Se recomienda iniciar la terapia con 20 ml/kg. de líquido inyectable, y si es posible mantener la hidratación y vigilar la concentración del ácido úrico. SERPIENTES, En serpientes Gopher una dosis primera de carga de 5 mg/kg. , después 2.5 mg/kg. cada 72 horas.

Aminoglicósidos en especies menores(\*)

Cuadros Infecciosos	1a. Elección(**)	2a. Elección
Infección Urinaria por <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> u otros. (Cistitis, nefritis, pielonefritis, etc.)	Gentamicina 2 - 5 mg/kg c/6 - 8 hs 5 - 7 mg/kg c/12 hs 10 mg/kg c/24 hs	Amikacina 5 - 10 mg/kg c/12 hs Canamicina 5 mg/kg c/12 hs
Infección tracto genital por flora mixta o Gram negativos (Metritis, cervicitis, vaginitis u otras)	Gentamicina 2 - 5 mg/kg c/12 hs	Amikacina Canamicina Dosis similares a punto anterior
Infecciones de tejidos blandos por <i>Pseudomonas sp.</i>	Gentamicina 5 - 7 mg/kg c/12 hs	Antibiograma
Septicemias primarias o secundarias por flora mixta o Gram negativos	Gentamicina 5 - 7 mg/kg c/12 hs	Estreptomocina 5 - 10 mg/kg c/12 hs
Infecciones Respiratorias por	Gentamicina	Amikacina

<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bordetella</i> , mixtos (Neumonía, bronquitis, etc.)	5 mg/kg c/8 - 12 hs	10 mg/kg c/12 hs Estreptomina 5 - 10 mg/kg c/12 hs
Infección secundaria a cuadros Virales (Parvovirus, Panleucopenia, Distemper, Traqueitis, etc.)	Gentamicina 2 - 5 mg/kg c/12 hs 10 - 20 mg/kg c/24 hs	Amikacina 10 mg/kg c/12 hs
Estafilococia de localización en tejidos blandos: piel, músculos, etc.	Gentamicina 5 - 7 mg/kg c/8 - 12 hs	Amikacina 10 mg/kg c/8 - 12 hs
Infección cutánea por flora mixta (eczema húmedo contaminado, heridas quirúrgicas por adherencia músculo peritoneal, etc.)	Gentamicina 2 - 5 mg/kg c/12 hs = + tratamiento topico	Amikacina 10 mg/kg c/12 hs
Quemaduras 20 grado contaminadas o riesgo de contaminación	Gentamicina 2 - 5 mg/kg c/8 - 12 hs = + tratamiento topico	-
Infecciones articulares (artritis séptica, sinovitis, etc.) Y ósea (osteomielitis)	Gentamicina 5 - 7 mg/kg c/8 - 12 hs	-
(*) Se asume que los microorganismos son susceptibles a aminoglicósidos. (**) Dosis media de referencia.		

## NETILMICIN

Este es un derivado de la sisomicina. **Espectro:** Su efecto antibiótico se dirige contra bacilos gram negativos aerobios, enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Resiste poco a las enzimas contra aminoglicósidos. Es menos ototóxico y nefrotóxico que la gentamicina y la tobramicina (basándose en experimentos con animales). **USOS:** Contra infecciones por bacilos aerobios gram negativos como las enterobacterias y *P. aeruginosa*. Sobre todo para bacteriemias e infecciones del tracto respiratorio profundo, intra abdominales, tejidos blandos, huesos y articulaciones, heridas y asimismo infecciones del tracto urinario complicadas. **Reacciones adversas:** En animales de laboratorio se ha observado que la netilmicina es menos nefrotóxica y ototóxica que la gentamicina y la tobramicina. Solo se aplica parenteral

## ESPECTINOMICINA (Trobicin)

Es un antibiótico aminociclitólico producido por una cepa de *Streptomyces spectabilis*, el *Streptomyces flavopersicus*. Su base y sus sales son muy solubles en agua lo que le permite buena estabilidad en solución, es insoluble en alcohol. Tiene un pKa de 7 y de 8.7 Se ha utilizado en los en lechones no mayores de 4 semanas por vía oral. En perros se ha aplicado por la vía oral e intramuscular y asimismo también se ha usado en las aves por vía subcutánea.

**MECANISMO DE ACCION:** Es un inhibidor de la síntesis proteica porque interactúa con la unidad subribosómica 30S por mecanismos todavía no bien conocidos. Por lo general ejerce un efecto bacteriostático pero puede ser bactericida para algunas especies como la *Neisseria*. Posee la desventaja de que se produce resistencia

bacteriana con facilidad. La resistencia puede ser relativa o absoluta, sin embargo ambas se realizan por inactivaciones enzimáticas mediadas por plásmidos. Es de amplio espectro efectivo contra gram negativos y algunos gram positivo, es efectivo contra *Mycoplasma*. Poco efectivo contra anaerobios. No se absorbe por vía oral, lo que le permite usarlo disuelto en agua de bebida en casos de enteritis.

## USOS

La lincomicina se ha utilizado combinada con espectinomicina para actuar como uno solo en algunas premezclas anti infecciosas y promotoras de crecimiento.

### LINCOMICINA-ESPECTINOMICINA

Para medicar porcinos y aves existen tres presentaciones farmacéuticas con esta combinación, una es la premezcla para añadir al alimento, otra es en polvo para añadir al concentrado y en polvo para añadir al agua de bebida (EMEA/V/A/088)1 En polvo para añadir al agua de bebida con 222 mg de lincomicina y 444.t mg de espectinomicina que fué recomendado por la comision C(2014)5053 was issued o emtida el 11 de Julio de 2014.1 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/LincoSpectin\\_100\\_and\\_associated\\_names/vet\\_referral\\_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/LincoSpectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)

#### Porcinos

Para el tratamiento y metafilaxis de la enteropatía proliferativa porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracelularis*, asociada con patógenos entéricos (*Escherichia coli*) susceptible a lincomicina y espectinomicina, Antes de usar esta combinación se debe confirmar la presencia de la enfermedad.

#### Aves

Para el tratamiento y metafilaxis de la enfermedad crónica respiratoria (CRD) causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli* susceptibles a lincomicina y espectinomicina y asociados con una mortalidad baja. Pero antes de usar esta combinación debe de confirmarse la presencia de la enfermedad.

#### DOSIS:

Porcinos: 3.33 mg lincomicina y 6.67 mg espectinomicina/kg peso/día, por 7 días.

Aves:: 16.65 mg lincomicina y 33.35 mg espectinomicina/kg peso/día, por 7 días.

### ESPECTINOMICINA

**ABSORCION METABOLISMO Y EXCRECION:** Al administrarlo por la vía oral su absorción es muy limitada (7%), pero cuando se administra por vía intramuscular o subcutánea su absorción es rápida logrando niveles máximos en una hora. Al llegar a la sangre su unión a las proteínas plásticas es baja. Pasa a los tejidos con dificultad y se obtienen bajas concentraciones en saliva y en moco faríngeo por lo que es poco útil para infecciones sensibles del tracto respiratorio superior. Se excreta en una gran parte por vía renal en forma activa por filtración glomerular.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Se considera que es de amplio espectro, ataca a gérmenes gram positivos y negativos a Vibrio y Mycoplasma, en medicina humana se utiliza contra gonococos. Es poco efectivo contra la mayoría de los anaerobios, Pseudomona, Clamidia y Treponema. Es menos nefrotóxico y ototóxico que los demás antibióticos aminociclitolícos, se desconoce su potencial embriotóxico.

**EFFECTOS ADVERSOS:** Cuando se utiliza en forma correcta es difícil provocar efectos adversos, tal parece que este antibiótico produce menos efectos adversos que los demás aminociclitolícos, pero poco se sabe con relación a sus efectos tóxicos después de su aplicación crónica, puede producir bloqueo neuromuscular, este se puede contrarrestar con la aplicación de calcio por vía parenteral. En pacientes humanos se ha reportado que produce dolor en el sitio de la inyección, aumento del BUN, fosfatasa alcalina, y de la SGPT, disminuye la hemoglobina, el hematocrito y el aclaramiento de la creatinina con una disminución en la producción de orina. En pavipollos dosis de 90 mg produjeron ataxia transitoria.

**INTERACCIONES:** Existe información de que la espectinomicina se antagoniza con el cloranfenicol y la tetraciclina.

#### **DOSIS:**

**PERROS GATOS** 5 a 10 mg/kg. intramuscular cada 12 horas.

**BOVINOS:** 33 mg/kg. subcutáneo cada 8 horas para el tratamiento de la bronconeumonía y de la neumonía fibrinosa. También se recomienda a razón de 22 a 40 mg/kg. intramuscular dos veces al día.

**CABALLOS:** 20 mg/kg. intramuscular dos veces al día. En neumonía cada 8 horas.

**PORCINOS:** En el caso de enteritis bacteriana como la diarrea blanca en lechoncitos, asociada con E. coli 50 mg/5 Kg. de alimento. 10 mg/kg. cada 12 horas.

**AVES:** En la aerosaculitis de los pavipollos de 1 a 3 días de edad, asociada con M. meleagridis o en enfermedad respiratoria crónica asociada con E. coli, inyéctese 0.1 ml o 10 mg, en la base del cuello. Para controlar y disminuir la mortalidad en infecciones producidas por M. synoviae, S. typhimurium, S. infantis y E. coli en **pollitos** recién nacidos, dilúyase la inyección con solución salina hasta una concentración de 2.5 a 5 mg/0.2 ml para inyección subcutánea. Para prevenir y controlar la infección crónica respiratoria asociada con Mycoplasma gallisepticum en pollo de engorda adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 2 g/4 litros de agua. Para la sinovitis infecciosa asociada con Mycoplasma synoviae en pollo de engorda adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 1 gramo/4 litros. Para mejorar la conversión alimenticia en pollo de engorda en piso adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 0.5 gramos/4 litros.

#### **APRAMICIN (APRALAN)**

Este también es un aminoglucósido del grupo de la nebramicina producida por Streptomices tenebrarius. Tiene como característica de ser hidrosoluble, debe almacenarse en un lugar fresco y en recipientes herméticos. Su eficacia disminuye en contacto con el óxido de hierro. Cuando se administra por vía oral no se absorbe, pero por vía intramuscular se absorbe bien. Se excreta por la orina en forma activa.

**ESPECTRO ANTIMICROBIANO:** Ataca a estafilococos y bacterias gram negativas

como *E. coli*, *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Treponema hyodisenteriae*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella* y a *Proteus*. También es efectivo contra *Mycoplasma*. Sus efectos adversos y características farmacodinámicas y farmacocinéticas son similares a los aminoglucósidos en general. **DOSIS:** PORCINOS: En el agua de bebida a razón de 375 mg/4 litros, después de añadirse al agua agítase para disolverlo, déjelo reposar 15 minutos y vuelva a agitar para disolverlo con eficiencia.

### TOBRAMICINA

Es una deoxykanamicina natural con propiedades muy parecidas a la gentamicina. Es mas activa contra *P aeruginosa*, en este caso se debe combinar con una penicilina antipseudomona. Sus efectos nefrotóxicos son menos severos. En gatos después de una única dosis se reporta en efecto de daño al riñón.

### TETRACICLINAS

Este grupo de antibióticos es producido por varias cepas del género *Streptomyces*<sup>41</sup>. Ya sea por cultivo directo o en forma semisintética, se han formulado las siguientes: Clortetraciclina (aureomicina) (1948); Oxitetraciclina (terramicina) (1950); Tetraciclina (acromicina) (1952); Dimetilclorotetraciclina (declimicina) (1959); Rolitetraciclina; Doxiciclina; Metaciclina. Son derivados del anillo policíclico naftacenocarboxamida, polvos alcalinos ligeramente amarillos, sin olor y ligeramente amargos. A pH ácido son poco solubles (0.25-0.5 mg/ml), pero se pueden combinar con el Na<sup>++</sup> y clorhidratos, lo que los hace más solubles. Las soluciones neutras refrigeradas pierden su actividad en 24 horas, sobre todo la **clorotetraciclina**, y en tres a cuatro días en el caso de la **oxitetraciclina**. Por regla general, al sujetar las tetraciclinas a pH elevado y temperaturas altas, su estabilidad disminuye proporcionalmente. La **dimetilclorotetraciclina** es estable a diferentes pH, es muy soluble en agua dando un pH neutro en solución lo que la hace ideal para administración intravenosa. Es la mas hepatotóxica de las tetraciclinas. La **doxiciclina** se excreta muy lentamente y tiene una afinidad excelente por las substancias lipoides manteniendo niveles sanguíneos terapéuticos por tiempo prolongado. Se concentra en el tejido pulmonar en concentraciones muy elevadas por lo que se recomienda para infecciones profundas del aparato respiratorio. Se utiliza para el control de la micoplasmosis y de la enfermedad crónica respiratoria de las aves sobre todo cuando la *E. coli* se encuentra presente. Se debe administrar acompañada de alimento para evitar la irritación del gastrointestinal.

La investigación continua ha generado mas medicamentos antimicrobianos de este grupo:

Tetraciclinas de primera generación

Oral	Parenteral
Clortetraciclina	Oxitetraciclina
Oxitetraciclina	Oxitetraciclina
Tetraciclina	Tetraciclina
Tetraciclinas de segunda generación	

Oral	Parenteral
Limeciclina	Rolitetraciclina
Guameciclina	Limeciclina
Mepiciclina	Guameciclina
Terramicina	Doxiciclina
Guameciclina	Minociclina
Etamociclina	
Clomociclina	
Demeclociclina	
Metaciclina	
Penimociclina	
Tiaciclina	
Doxiciclina	
Minociclina	

### Tetraciclinas de tercera generación

#### Parenteral

#### **TIGECICLINA**

Tigeciclina Derivado modificado de la minociclina La tigeciclina, un derivado modificado de la minociclina, es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos, las glicilciclinas. Su vía de administración es parenteral y su espectro de actividad es muy amplio. La tigeciclina es activa contra patógenos gram-positivos, gram-negativos, anaerobios y atípicos. E bacteriostático

Inhibe la translación de proteínas en las bacterias conjugandose a la subunidad 30S y impide la entrada de las moléculas de amino-acil tRNA hacia el sitio A del ribosoma. De esta manera se impide que los residuos de la molécula de amino-acil tRNA pasen hacia las cadenas de péptidos alargados en las cadenas de tRNA.

#### **WAY 152,288**

#### **TGB-MINO**

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Este es mejor que el espectro de la penicilina, estreptomina y cloranfenicol. Las tetraciclinas actúan en contra de bacterias grampositivas y gram negativas; así como algunos virus y rickettsias. **Inhiben el crecimiento de:** Rickettsias, Amibas, Mycoplasma, Agentes del linfogranuloma venéreo, Agentes de la psitacosis, Agentes de la conjuntivitis de inclusión, Tracoma. In vitro son primariamente bacteriostáticas y su potencia in vivo no es igual a su capacidad in vitro. Sólo afectan a los microorganismos en multiplicación rápida. Se cree que la clorotetraciclina es la más activa en contra de estafilococos, neumococos, y la oxitetraciclina es la más activa contra pseudomonas. Contra Proteus se considera más activa la tetraciclina. En pruebas de potencia se ha observado que la dimetilclorotetraciclina es dos veces más potente que la tetraciclina. Al igual que el cloranfenicol, las tetraciclinas son muy efectivas en contra de rickettsias. No son efectivas en contra de los virus verdaderos. **In vitro** atacan a las siguientes bacterias:



Estreptococo B hemolítico, Estreptococo no hemolítico, Pneumococos, Gonococos, Clostridium, Klebsiella pneumoniae, Brucella, Haemophilus influenzae, Haemophilus pertusis, Entre las bacterias **menos sensibles** a las tetraciclinas se pueden mencionar las siguientes: Meningococos, Corynebacterium diphtheriae, Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Salmonella, Shigella, Bacillus anthracis, Bacteroides, Mycobacterium tuberculosis, Casi todas las cepas de Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, enterococos y estafilococos. La sangre y el suero no afectan la acción antibiótica de las tetraciclinas. Entre las **enfermedades más importantes** de los animales domésticos se encuentra la **mastitis**. Las tetraciclinas son útiles cuando la infección de la glándula mamaria no cede a la acción de las penicilinas y se sospecha la asociación de otras bacterias como Escherichia coli y estreptococos. Sólo que recuérdese que la aplicación intramamaria de tetraciclinas puede causar irritación del tejido glandular y que para ser activas contra mastitis deben ser administradas por vía intravenosa lenta. Las bacterias que ocasionan la **pododermatitis** en las ovejas (Fusiformis necrophorus) ceden ante la acción de las tetraciclinas aplicadas localmente. Se pueden usar en ungüento o en aerosol sobre la pata infectada, previamente rasurada y con exposición de las zonas infectadas. Las **terneras** que sufren de diarrea blanca por infección con coliformes y Salmonella responden muy bien a la terapéutica bucal con tetraciclinas. La **leptospirosis** en el perro durante las fases tempranas de la infección puede ceder a la administración intravenosa de tetraciclina cada ocho horas, ayudando con transfusiones de sangre de perros inmunizados contra leptospira. Esto ha dado buenos resultados en la práctica diaria. En algunas zonas endémicas de **anaplasmosis**, la administración intravenosa de tetraciclinas ha permitido obtener un buen porcentaje de recuperación entre los bovinos afectados.

**MECANISMO DE ACCION:** Son antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica de los microbios sensibles. Una vez que se difunden atravesando la membrana celular externa. Un transporte activo mediado por transportadores lleva al medicamento al interior de la membrana citoplásmica. Una vez dentro de la célula las tetraciclinas se conjugan de manera irreversible en receptores presentes en la subunidad ribosómica 30s interfiriendo con la conjugación del RNAt aminoacilado impidiéndole el acceso al sitio receptor complejo rnaM ribosomal. Esta Conjugación impide de manera efectiva que los aminoácidos se añadan a la cadena péptida que se está alargando, acción que inhibe la síntesis de proteínas. **ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe por el tubo digestivo. El estómago posee mayor capacidad para asimilar estos antibióticos, sobre todo en periodos de ayuno; pero la presencia de leche o sus derivados inhiben su absorción. También los geles de aluminio, calcio y magnesio inhiben la absorción de las tetraciclinas por el intestino. Los niveles sanguíneos de tetraciclina alcanzados por los diferentes animales al administrar el fármaco por vía bucal son muy variados debido a las diferencias en la capacidad de absorción, la cual se ve afectada por muchos factores, como la cantidad de ingesta y la edad. Parece que la demeclociclina es la que mejor se absorbe, y la metaciclina es la que menos absorción sufre por el tubo digestivo. **UNION A LAS PROTEINAS PLASMÁTICAS:** Estos antibióticos se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas. En orden decreciente se pueden listar de la siguiente manera: Metaciclina 80 %, Clorotetraciclina 50 a 70 %, Demeclociclina y

dimetilclorotetraciclina 40 a 50 %, Doxiciclina y tetraciclina 25 a 30 %, Oxitetraciclina 20 a 25 %. Todas las tetraciclinas se concentran en el hígado y son secretadas en la bilis, donde la concentración puede ser hasta cuatro veces mayor que la del plasma. Al excretarse con la bilis son reabsorbidas en el intestino, sobre todo la clorotetraciclina. Penetra los líquidos cerebrospinales en un 20 a 25 % (clorotetraciclina), después de la aplicación por vía intravenosa. Las tetraciclinas se difunden bien hacia el cerebro, saliva, semen; atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en líquidos pleural, seminal, prostático y en la leche de bovinos en óptima producción. También se almacenan en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea, huesos, dentina y esmalte de dientes que todavía no erupcionan. El volumen de distribución es de 2.1 L/kg. en perros, 1.4 L/kg. en caballos y 0.8 L/kg. en vacas. Se excretan por el riñón (vía glomerular casi en un 80 a 90%; el restante 10 a 20% se excreta en la heces al no reabsorberse durante el ciclo enterohepático de las tetraciclinas). La vida media de la oxitetraciclina es de 4 a 6 horas en perros y gatos, 4.3 a 9.7 horas en vacas, 10.5 horas en caballos, 6.7 horas en porcinos y 3.6 horas en ovejas. Una dosis intramuscular (20 mg/kg.) de oxitetraciclina base disuelta en 2-pirrolidone produce concentraciones plasmáticas mayores que 0.5 µg/ml por hasta 4 horas en vacas y cabras. La minociclina y la doxiciclina con una solubilidad muy buena en lípidos, es excretada en las heces afectando severamente la flora bacteriana del ciego y colon equinos. La doxiciclina sufre un ciclo enterohepático lo que produce una eliminación muy lenta por filtración glomerular.

**TOXICIDAD:** No usar en equinos por más de dos días. Pueden producir daño hepático cuando se administran en presencia de pancreatitis, sobre todo cuando se administran a grandes dosis. En pacientes con daño hepático, insuficiencia renal o malnutrición también pueden sufrir daño hepático. En la mujer se ha observado que durante la preñez y el posparto acompañándose de pielonefritis o disfunción renal puede inclusive ser letal en dosis elevadas por vía intravenosa (2 gramos)<sup>36</sup>.

**REACCIONES ADVERSAS:** Por vía oral en ruminantes desequilibra la flora del rúmen. Puede producir un efecto antianabólico. Por vía intravenosa pueden precipitar choque. Pueden interferir con la producción de inmunidad en vacunaciones simultáneas. En caballos debilitados o en tensión posanestésica o después de la cirugía, administradas por vía oral pueden producir una diarrea profusa<sup>36</sup>. En vacas dosis de 33 mg/kg. producen nefrotoxicidad. En perros puede producir la muerte dos dosis con intervalo de 24 horas a 130 mg/kg. induciendo nefrotoxicosis. La minociclina puede producir toxicidad al vestíbulo y producir vértigos. En niños pueden provocar un pseudotumor cerebri que es un estado muy raro, en donde la mollera (fontanella) está abultada debido a un aumento de la presión intracraneal con irritación meníngea y papiledema en adultos.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON TETRACICLINAS:** Se pueden quelar con Mg<sup>++</sup>, Fe<sup>++</sup>, Zn<sup>++</sup>, Al<sup>+++</sup>, y Ca<sup>++</sup>. Por lo que se recomienda que no se administre con leche, antiácidos, vitaminas, minerales, catárticos porque su absorción se inhibe. Debido a que en forma primaria son bacteriostáticas es posible que interfieran con la acción bactericida de las penicilinas. Si se hace necesaria esta combinación se recomienda administrar la penicilina primero, es decir unas horas antes de administrar la tetraciclina. La administración de tetraciclinas con

metoxyflurano pueden producir lesiones renales inclusive mortales. El pepto-bismol disminuye la accesibilidad biológica de las tetraciclinas. Pueden potenciar el efecto curare de algunos anestésicos, en consecuencia no debe usar en animales que se van a anestesiar. Cuando se mezclan con el ácido tereftálico o su sal potasio se puede potenciar el efecto antimicrobiano elevando sus niveles sanguíneos. Las tetraciclinas y sus derivados sintéticos como la doxiciclina en condiciones óptimas presentan una asociación sinérgica.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Para administrar por vía bucal se pueden utilizar las siguientes: Tetracilina, Oxitetraciclina 30 a 100 mg/kg./día, Clorotetraciclina. Se divide la dosis total/día en tres partes iguales y se administra un tercio cada ocho horas. La administración bucal es útil en pequeñas especies, y se puede administrar per os a carnívoros, omnívoros y neonatos herbívoros. El tratamiento mínimo es de tres días y máximo de siete a 15 días. Por sus características farmacológicas se les divide en: **Tetraciclinas de acción corta**, tetraciclina, oxitetraciclina. **Tetraciclinas de acción intermedia:** demeclociclina, doxiciclina, minociclina.

Para **administración parenteral** (intravenosa o intramuscular) se puede utilizar cualquiera de las siguientes tetraciclinas, a una dosis de 5 a 10 mg/kg. cada ocho a 12 horas: Clorotetraciclina HCl, Oxitetraciclina HCl, Tetraciclina H Cl, Rolitetraciclina HCl (intramuscular, muy dolorosa), Metacilina HCl (en perros y gatos 16.5 mg/kg.).

Para **aplicación local:** En glándula mamaria de bovinos, 440 mg por cuarto para mastitis (recomendar no usar la leche para consumo del hombre, hasta después de 24 horas en promedio). Para aplicación oftálmica se administran ungüentos a una concentración de 1 mg/g, o en solución a 0.5 mg/ml. En el tratamiento de la mastitis se aplica por vía intravenosa cada ocho horas combinadas con la administración intramamaria. A pesar de que se observa un incremento en la ganancia de peso de los animales domésticos en explotación intensiva alimentados con complementos antibióticos como las tetraciclinas, se debe prohibir el uso de éstos y todos los antibióticos como promotores de crecimiento, por lo fácil con que la bacterias están produciendo resistencia a su acción antibacteriana, esta acción debe tomarse para todos los antibióticos que se usan para el tratamiento de las infecciones humanas. Las empresas farmacéuticas han formulado presentaciones de soluciones estables de oxitetraciclina inyectable. Observándose que el propilenglicol cuando se utiliza como vehículo puede causar irritación de los tejidos con dolor e inflamación después de su administración subcutánea o intramuscular y cuando se administra por vía intravenosa rápida pueden producir recumbencia de corta duración lo que se previene administrándola lentamente. Cuando se utiliza como vehículo a la polivinilpirrolidona (PVP) permite concentraciones de hasta 100 mg/ml de oxitetraciclina, lo que hace menos dolorosa la inyección y con menor irritación de los tejidos y también mantiene niveles sanguíneos mas prolongados con una sola administración (hasta 40 Horas) lo que permite aplicarla cada dos días, con efectos terapéuticos óptimos. Lo mas nuevo es una oxitetraciclina disuelta en 2-pirrolidona que permite concentraciones de 200 mg/ml, lo que disminuye el volumen de la dosis sin aumentar la irritación y el dolor. Este vehículo permite que en una sola administración de 20 mg/kg. intramuscular se mantengan niveles sanguíneos terapéuticos por 3 a 4 días, lo que podría ser suficiente para medicar en una sola inyección, la dosis y tiempo necesarios para el tratamiento de infecciones agudas.

**USOS ESPECIALES:** Infecciones por Mycoplasma: Cerdos: Para crecimiento afectados con Neumonía enzootica se recomienda oxitetraciclina en el alimentos 400 g/ton para prevenir el desarrollo de infecciones pulmonares. Se recomienda también medicar a la marrana una semana antes y una semana después del parto para minimizar la transmisión a los recién nacidos. Ovejas: En brotes de Mycoplasma ovipneumoniae es de elección. Aves: En la enfermedad respiratoria crónica es útil cuando existe complicación con Mycoplasma y se combina con neomicina cuando existe una predominancia con E. coli. Leptospirosis: Marranos, Tratamientos por 7 a 14 días puede eliminar a leptospira cuando se administra oxitetraciclina en el alimento en dosis de 500 a 1,000 g/ton. Fertilidad: Marranas: Un flushing una semana antes y una semana después de la monta con una dosis en la dieta de 200 a 400 g/ton, aumenta el tamaño de la camada y el número de lechones al destete. Becerras, Recría<sup>10, 34</sup>. La supervivencia y la velocidad de crecimiento en los centros de recría mejora administrando 500 mg de neomicina con 500 mg de oxitetraciclina durante la primera semana de adaptación de la ternera. Terneras: En septicemias por erisipela se recomienda la oxitetraciclina 80 mg/kg. Vacas: Administrando 20 mg/kg. de terramicina L.A. intramuscular. En micoplasmosis bovina se puede utilizar oxitetraciclina y clortetraciclina a dosis de 16.5 mg/kg./día. Anaplasmosis: Para el control de la anaplasmosis se puede utilizar clortetraciclina en el alimento a razón de 1.1 mg/kg. diario. En mezclas de minerales 1.1 mg/kg./día. Dosis orales de 0.22 a 0.55 mg/kg./día se clortetraciclina pueden prevenir la aparición de la anaplasmosis clínica pero permiten el desarrollo de infección en portadores. Para eliminar el estado de portador se establecen programas terapéuticos combinadas con pruebas serológicas utilizando las siguientes dosis: Oxitetraciclina 22mg/kg/dia por 5 días ó Oxitetraciclina 11mg/kg/día por 10 días ó Oxitetraciclina LA200 20 mg/kg. cada 3er día cuatro tratamientos ó Clortetraciclina 11mg/kg/dia en el alimento por 60 días, es posible que en la primera semana se presenten síntomas de diarrea, anorexia y pérdida de peso. Pero luego regresan a lo normal ó Clortetraciclina 1.1 mg/kg./día por 120 días en el alimento. Abejas: Panal pestilente: En este caso se recomienda espolvorear 300mg o 1 gramo por panal por día. También se puede administrar disuelto en jarabe. Peces: En la podredumbre de la aleta y cola; hongos de la boca; podredumbre del cuerpo y las infecciones bacterianas anexas son medicadas con eficiencia utilizando la oxitetraciclina. Para lo cual se recomienda utilizar los preparados en cápsulas aislando los pescados enfermos en peceras pequeñas utilizando 50 mg de oxitetraciclina por cada litro de agua. En tanques de 50 litros se pueden utilizar 500 mg de terramicina cambiando el agua medicada cada tres días. No se usan las preparaciones comerciales en sobres porque los polvos tienen como vehículo a la azúcar y esta promueve la aparición de hongos y otras bacterias. **Metritis:** vacas y yeguas: Oxitetraciclina disuelta en PVP diluida en solución salina se puede dar una infusión intrauterina de 0.5 a 1.0 gramos. Inflamación y oclusión del conducto lacrimal. Perros: Mas frecuentes en Poodles y Maltés, adminístrese de 50 a 300 mg diarios por lo menos dos semanas. Aves Enjauladas, en el agua de bebida

### **DOXICICLINA CALCIO, DOXICICLINA HICLATO, DOXICICLINA MONOHIDRATO**

Tetraciclina semisintética derivada de la oxitetraciclina y la metaciclina. Se considera como una tetraciclina de segunda generación muy lipofílica asegurando una penetración excelente a los tejidos y mejorando su vida media. La sal hiclato se utiliza

para la solución inyectable y asimismo para la presentación en tabletas y cápsulas para administración oral, es un polvo amarillo cristalino es soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Una vez reconstituida en agua tiene un pH de 1.8 hasta 3.3, a la sal hclato también se le denomina clorhidrato de doxiciclina. Mientras que la sal monohidrato está presente en forma de polvo para administración oral, es un polvo cristalino amarillo con una solubilidad muy ligera en agua y poco soluble en alcohol. Durante el proceso de fabricación se forma una sal cálcica, presente en el jarabe que vende comercialmente. La doxiciclina tiene una vida media más prolongada con mayor penetración al SNC, lo que la convierte en la tetraciclina de elección para las especies menores, sobre todo en pacientes azotemicos. En aves se considera que la doxiciclina es de elección en el tratamiento oral de la psitacosis sobre todo cuando el número de aves a tratar es pequeño.

**FARMACOCINÉTICA.** La doxiciclina se absorbe bien después de que se administra por la vía oral. En humanos su biodisponibilidad es de 100%, el alimento no disminuye en gran proporción la absorción de la doxiciclina. La doxiciclina es mas liposoluble, lo que le permite pasar a los tejidos y líquidos corporales con mas facilidad que la tetraciclina y la oxitetraciclina. Penetra con mas eficiencia hacia el líquido prostático, líquido cerebro espinal y ojo. El volumen de distribución en perros es de 1,5 L/kg. Se une a las proteínas plasmáticas en un 25 a 93% en humanos, 76 a 86% en perros y cerca del 93% en vacas y porcinos. La doxiciclina tiene una forma de excreción única, primariamente se elimina en la bilis en forma inactiva, se piensa que el antibiótico es inactivado en la luz del intestino por la formación de quelados para después ser eliminado en las heces. En los perros el 75% de la dosis se maneja de esta manera, con un 25% excretado por vía renal, lo que la coloca como medicamento de elección en casos de fallo renal. En caballos con uveitis se observa que no presenta concentraciones de importancia en humor acuoso y vítreo.

La administración oral en ovejas ha sido encontrada factible.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.02.001>

**PRECAUCIONES.** Puede retardar el desarrollo del esqueleto en el feto y asimismo producir una decoloración en los dientes deciduos, por lo cual solo se deben de usar durante la última mitad de la preñez cuando los beneficios son mayores que los riesgos para el feto. **EFFECTOS ADVERSOS.** Los efectos secundarios mas comunes después de la administración oral en el perro y en el gato son nauseas y vómito, para reducir este efecto se puede administrar con el alimento sin disminuir el efecto. La inyección intravenosa rápida de doxiciclina ha producido colapsos transitorios y arritmias cardiacas en varias especies, esto es probable que sea causado por la acción quelante de los iones de calcio que tienen las tetraciclinas. Debido a que la doxiciclina se deposita en el tejido óseo joven, el uso de este medicamento deberá ser limitado durante la gestación y la lactancia. Sobre dosis en becerra (10X) provocaron síntomas clínicos de intoxicación 2 a 3 días después de administrarla en la leche sustituta, a la necropsia se observo edema pulmonar con degeneración y necrosis del miocardio. DOI: 10.1046/j.1439-0450.2002.00597.x

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** El bicarbonato de sodio, la caolina, la pectina o el subsalicilato de bismuto pueden impedir la absorción de tetraciclinas

cuando se administran en conjunto por la vía oral. Las tetraciclinas como esta de segunda generación; pueden antagonizar el efecto antibiótico bactericida de las penicilinas, cefalosporinas y de los aminoglicosidos. Las tetraciclinas pueden aumentar la biodisponibilidad de la digoxina, sobre todo en humanos, precipitando una toxicidad por digoxina, efecto que puede persistir por meses después de que se administró el antibiótico. No se debe administrar en pacientes que han sido anestesiados con metoxifluorano, porque aumenta el efecto nefrotóxico del anestésico.

Al administrar en el agua de bebida cuidar de la calidad del agua

Se observa que al combinarla con la tiamulina se produce un efecto sinérgico.

**DOSIS USOS: PERROS Y GATOS**, 5 mg/kg. oral cada 24 horas en infecciones agudas cada 12 horas. En problemas dermatológicos es útil cuando se presenta resistencia a meticilina **CABALLOS**, Cuando se administra por vía oral se ha asociado con muerte del paciente y por vía intravenosa existen experiencias de muertes de caballos 15 minutos después de su administración, por lo que se recomienda no utilizar doxiciclina en caballos. **AVES**, En Psitacidas para el tratamiento de clamidiosis (psitacosis) 25 mg/kg. dos veces al día. En animales críticamente enfermos 20 mg/kg. intravenoso una dosis, seguida de medicación oral.

### **Terneros**

Tras una dosis de 10 mg/kg/día durante cinco días, se observó un tiempo medio de eliminación de

entre 15 y 28 horas. La concentración plasmática de doxiciclina alcanzó una media de 2,2 a 2,5 µg/ml.

### **Porcino**

En porcino no se observó ninguna acumulación de doxiciclina en plasma tras la administración del

tratamiento en el agua de bebida. Se encontraron unos valores plasmáticos medios de  $0,44 \pm 0,12$

µg/ml a los tres días de administrar el medicamento, con una dosis media de 10 mg/kg.

### **Aves de corral**

Se alcanzaron concentraciones plasmáticas estables de  $2,05 \pm 0,47$  µg/ml a las 6 horas de comenzar el tratamiento y variaron entre 1,28 y 2,18 µg/ml con una dosis de 25 mg/kg durante 5 días.

Terneros prerrumiantes: 10 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponden a 20 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos, dividido en 2 tomas. Cerdos: 10 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponden a 20 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos. Pollos: 25 mg de doxiciclina hclato/kg de peso/día, que

corresponden a 50 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos. 14/27 Para la administración del medicamento con agua de bebida, se debe calcular la cantidad diaria exacta de medicamento basándose en la dosis recomendada y el número y el peso de los animales que vayan a ser tratados, conforme a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{mg de medicamento/kg de peso vivo/día} \times \text{Peso medio (kg) de los animales que vayan a ser tratados}}{\text{litro}} = \dots \text{ mg de medicamento por litro de agua de bebida}$$

Consumo medio diario (litros) por animal

TIEMPO DE ESPERA AL SACRIFICIO

Carne:

Terneros prerrumiantes: 7 días

Cerdos: 8 días

Pollos: 5 días

Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para consumo humano.

Su uso no está autorizado en bovino cuya leche se utiliza para consumo humano.

**INFORMACIÓN RECIENTE:** Las tetraciclinas se han utilizado para prevenir el crecimiento y la embriogénesis de las filarias y que puede matar a los dultos de estos parásitos. Aplicado experimentalmente en animales de laboratorio se ha observado que la Doxiciclina puede alterar la relación endosimbiótica de los piojos y puede ser un buen método de control en humanos y otras especies. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.008>

## MINOCICLINA

Es muy soluble en lípidos lo que le permite penetrar con facilidad en todos los tejidos. Después de la administración de minociclina se le encuentra en concentraciones considerables en la bilis, cerebro, líquido cefaloraquídeo, secreciones del tracto respiratorio, pulmón, piel, órganos reproductivos, piel, glándula tiroidea, leche y próstata. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, y sufre un ciclo enterohepático. La vía de excreción principal es por las heces. Esto le permite ser un medicamento de elección cuando existe una disfunción renal y la atibioticoterapia es obligada.

La doxiciclina y la minociclina, que son compuestos lipofílicos, penetran mejor en cerebro, ojo y próstata, pero los niveles alcanzados en LCR son bajos, incluso cuando las meninges están inflamadas, excepto para la minociclina.

Atraviesan la barrera placentaria y por tal razón están contraindicadas en el embarazo así como en la lactancia, pues pasan a la leche materna.

Su excreción es fundamentalmente renal, a través del filtrado glomerular, excepto la clortetraciclina y la minociclina que lo hacen por la bilis y secundariamente por las heces, y la doxiciclina que se elimina en un 90 % en las heces, por lo cual ante fallo renal se utiliza este antibiótico cuando se piensa en una tetraciclina.

Existen diferencias en la actividad y farmacocinética de este grupo, siendo la minociclina y la doxiciclina las que tienen una vida media más prolongada, entre 16-18 h, 6-8 h la tetraciclina y clortetraciclina, 9-10 h la oxitetraciclina, y 12-14 h la demeclociclina y metaciclina.

#### DOSIS DE MINOCICLINA

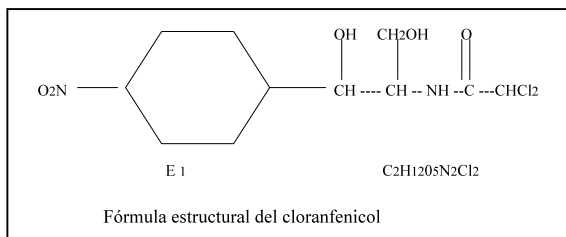
Perros: 5 mg/kg q12h PO, para lograr valores de MIC mas altos 10 mg/kg q12h posible que con esta dosis mas alta se presenten vómitos. Por vía IV reducir dosis a la mitad.

Gatos: 8.8 mg/kg PO una vez al día (50 mg por gato)

Equinos: 4 mg/kg q12h PO ó 2.2 mg/kg q12h IV

## CLORANFENICOL, TIANFENICOL Y FLORFENICOL

**CLORANFENICOL:** Es un antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae* en una forma pura y cristalina. Inicialmente se le denominó cloromicetín porque contiene cloro y fue aislado de un actinomiceto. Una vez descubierto el cloranfenicol se usó contra un brote de tifo epidémico en Bolivia, y contra otro en la península Malaya. En ambas ocasiones se tuvo conocimiento de efectos maravillosos. Para 1948 se empezó a producir en cantidades industriales para su uso en la clínica terapéutica; probó su valor contra una variedad de enfermedades infecciosas. En 1950 el medicamento causó discrasias sanguíneas serias y fatales. En la actualidad las autoridades sanitarias internacionales han decretado que solo se use el cloranfenicol como último recurso después de constatar su eficacia en cultivos de sensibilidad antibiótica<sup>35,42</sup>. Pero su uso ha resurgido sobre todo para aplicación en perros y gatos Con la aprobación de la FDA.



**QUÍMICA:** Es el d-(-)-treo-(dinitrofenil) 2 dicloro acetamido. 1,3 propanediol único entre los compuestos de origen natural porque contiene una molécula de nitrobenzeno y es un derivado del ciclo dicloroacético. Los cloros son no iónicos. La sustancia producida de manera sintética es

idéntica a la natural en sus propiedades físicas, químicas, biológicas y terapéuticas. El antibiótico es muy estable, soporta pH variable entre 2 y 9 y resiste la ebullición del agua. Es soluble en agua en una proporción de 1:400 y muy soluble en etanol y en propilen glicol; la forma activa es levorrotatoria. Las soluciones acuosas saturadas han de guardarse por meses en el refrigerador. **ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Su espectro es muy amplio y su efecto es bacteriostático, y puede ser bactericida. In vitro



a baja concentración, el cloranfenicol inhibe a las siguientes bacterias: *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertusis*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Bacteroides*, *Salmonella typhosa* y otras, *Proteus*, *Neisseria*, *Shigella*, *Brucella*, *Vibrio* coma. En concentraciones ligeramente mayores afecta a: *Streptococos*, *Estafilococos*. En concentraciones moderadas afecta a: *Actinomyces*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium*, *Listeria*, *Bartonella*, *Leptospira*. La sensibilidad de las bacterias in vitro es paralela a la sensibilidad de las bacterias in vivo. El cloranfenicol es también efectivo contra los agentes del grupo de la psitacosis, linfogranuloma venéreo, *Mycoplasma* (PPLO) y rickettsias. Es inactivo in vitro en contra de hongos y levaduras patógenas<sup>44</sup>.

**MECANISMO DE ACCION:** Inhibe la síntesis proteica en los ribosomas al bloquear la incorporación de amino ácidos en las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación. Se conjuga de manera irreversible con la subunidad ribosómica 50S correspondiente al ribosoma bacteriano 70S impidiendo la unión de la terminal que contiene el amino ácido en el RNAt-aminoacilo en el sitio aceptor del ribosoma. De tal manera que no puede interactuar con la enzima peptidil transferasa, en consecuencia la formación de las uniones peptídicas no se lleva a cabo. Esto explica la potencialización del efecto anestésico de los barbitúricos. Es primariamente bacteriostático pero puede ser bactericida contra *Haemophilus*, *Neisseria* y *Streptococos*. Debido a que las mitocondrias de los mamíferos poseen ribosomas 70S con características físicas y químicas similares a las bacterias explica sus efectos adversos. **RESISTENCIA:** Sólo las bacterias entéricas tienden a producir resistencia, sobre todo si ya la poseen contra las tetraciclinas. Las rickettsias no adquieren resistencia al cloranfenicol. En general, la producción de resistencia in vivo no constituye un problema excepto por las bacterias entéricas. **METABOLISMO:** Las sales palmitato y succinato de cloranfenicol se consideran como prodrogas, el palmitato se hidroliza por las hidrolasas pancreáticas para liberar al cloranfenicol base. Mientras que el succinato que se administra por vía parenteral también es hidrolizado en hígado riñón y pulmón; aunque la velocidad de cambio no es muy variable lo cual puede, de tal manera que hasta un 30% del éster succinato se excreta tal cual por el riñón. Lo cual explica la variabilidad y posiblemente su poca confiabilidad cuando se aplica por vía parenteral, siendo la sal palmitato o la base del cloranfenicol más efectivos desde el punto de vista terapéutico. El cloranfenicol base se absorbe con rapidez por vía bucal en perros, produce buena concentración plasmática en 30 minutos y alcanza un máximo en dos horas. El 60% se une a las proteínas plasmáticas. En gatos su volumen de distribución es de 2.4 L/kg. El cloranfenicol es inactivado por el hígado; se excreta con rapidez en la orina donde la concentración puede ser hasta 20 veces mayor que en el plasma. La vida media biológica del cloranfenicol en caballos pony es de 0.9 horas y en gatos de 5 horas. El cloranfenicol pasa hacia el líquido cefalorraquídeo, bilis, y leche. La concentración que alcanza en esta última es hasta de 50% de la que se alcanza en el plasma. Atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones de 30 a 80% de la sangre materna; se necesitan concentraciones de 10 mg/ml en el plasma de la madre para sobrepasar el umbral placentario. No se han observado reacciones tóxicas en el feto cuando se ha administrado cloranfenicol a la mujer en cantidades de un gramo cada dos horas durante el parto. **Síndrome gris.** Este representa un efecto adverso que cuando se presenta puede ser fatal, debido a que cuando la concentración plasmática del

cloranfenicol es excesiva inhibe el transporte de electrones en las mitocondrias hepáticas, miocárdicas y musculares esqueléticas. El efecto se debe a concentraciones inadecuadas de glucoronil transferasa combinándose con un disminución en la excreción de cloranfenicol no-conjugado. Este efecto tóxico se reportó primero en niños recién nacidos, pero puede presentarse en individuos adultos y otros cuando la concentración del cloranfenicol es muy elevada en la sangre. En perros y gatos el cloranfenicol produce una leucopenia proporcional a la dosis y en algunos perros puede producir anemia aplásica de origen inmunológico. Los gatos son en especial susceptibles a la toxicidad del cloranfenicol, lo que se debe a la incapacidad de los gatos de metabolizar y excretar el cloranfenicol y a una deficiencia de la enzima hepática glucoronil transferasa, deficiencia que también se detecta en todos los neonatos hasta las 6 semanas de edad. **DOSIS:** 165 mg/kg./día divididos en tres o cuatro dosis mantendría una concentración sanguínea de 5 a 10 mg/ml de sangre. Se considera como efectivo este nivel sanguíneo en la mayoría de las infecciones. En el caballo el cloranfenicol en polvo se absorbe rápido cuando se le administra por vía bucal en cápsulas de gelatina o suspendido en agua y administrado por sonda estomacal. Una sola dosis de 33 mg/kg. produce un nivel sérico máximo de 60 a 70 microgramos por ml una hora después; se detectan trazas de antibiótico hasta cinco o seis horas después. En la práctica clínica, la vía de administración que produce niveles más eficientes de cloranfenicol es la intravenosa, lo cual es cierto aun en el tratamiento de la mastitis. **DISTRIBUCIÓN:** Alcanza su mayor concentración en el hígado, bilis y riñón con distribución aparente en los líquidos intra y extracelulares<sup>23</sup>. Difunde al líquido cerebroespinal así como al líquido pleural mejor que otros antibióticos. **ADMINISTRACIÓN:** Bucal, intramuscular y tópica<sup>52</sup>, pero deber usarse sólo como último recurso y nunca como primer medicamento de elección. **DOSIFICACIÓN:** *Sal palmitato de cloranfenicol:* Bucal en pequeñas especies, a razón de 25 a 50 mg/kg. cada ocho horas. Bucal en caballos, 33 mg/kg. cada seis a ocho horas. La *sal succinato de cloranfenicol:* Intramuscular en pequeñas especies, 11 a 33 mg/kg. cada seis a ocho horas. Intramuscular en grandes especies, de 5 a 11 mg/kg. cada seis a ocho horas. Intravenosa 33 mg/kg./día, dividida en dos a tres dosis. **TOXICIDAD:** En medicina veterinaria se han observado pocos problemas de toxicidad debido a que el tiempo de contacto de antibiótico con los animales domésticos es tan corto que no permite el desarrollo de discrasias sanguíneas, como las que se presentan en el hombre. **INTERACCIONES:** Puede aumentar la concentración sanguínea y la vida media de la fenitoina, tolbutamida, clorpropamida, dicumarol y otros medicamentos que se metabolizan por las enzimas microsomales hepáticas. Las concentraciones sanguíneas del cloranfenicol puede disminuirse con la presencia de fenobarbital, fenitoina y rifampin, probablemente por inducción enzimática hepática. El cloranfenicol puede retardar la respuesta del Fe<sup>++</sup>, ácido fólico y de la Vitamina B12. Asimismo puede interferir con la respuesta anamnesica al toxoide tetánico y es probable que también interfiera con la respuesta inmune a las vacunaciones. Prolonga la anestesia inducida con pentobarbital en un 120% en perros y 260% en gatos. La penicilina puede aumentar ligeramente la vida media del cloranfenicol. El cloranfenicol puede antagonizar el efecto antibacteriano de las penicilinas y los aminoglicosidos. También se puede antagonizar el cloranfenicol cuando se combina con eritromicina, clindamicina, lincomicina y tilosina. El cloranfenicol puede interferir con la producción de anticuerpos.

## FLORFENICOL

Este es un análogo del cloranfenicol. La presencia del fluoro hace del florfenicol menos susceptible a los mecanismos de resistencia bacterianos. Su potencia es superior a la del cloranfenicol y a la del tiamfenicol. Se distribuye en todos los tejidos. Se excreta casi de manera total en la orina en su forma activa. No se han reportado problemas de toxicidad. Su forma de excreción lo hace recomendable para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias. Se usa en acuicultura y en el ámbito veterinario para atacar infecciones susceptibles clínicamente es muy útil para el tratamiento de infecciones respiratorias en becerras y porcinos ovinos

En las bacterias susceptibles inhibe la síntesis de proteínas al combinarse de manera simultánea con las unidades ribosomales 50S y 70S para afectar la actividad de la peptidil transferasa evitando la transferencia de aminoácidos a las cadenas peptídicas en crecimiento inhibiendo la formación de proteínas,

En las enfermedades respiratorias bovinas se reporta como bactericida cuando el problema es causado por *Mannheimia (Pasteurella) hemolítica* y *Pasteurella multocida* cuando se dosifica correctamente para alcanzar la concentración inhibitoria mínima (MBCs) concentración que está muy cerca de los MICs.

Se ha observado que para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*, las MICs fueron de 3.1 µg/ml. Para 42 aislamientos de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, las MICs fueron de ~0.2 to ~0.39 µg/ml en siete cepas resistentes al tiamfenicol. El promedio de MIC fue de 0.25 µg/ml reportadas para 108 cepas de *A. pleuropneumoniae* aisladas de pulmones porcinos.

**ABSORCIÓN:** Biodisponibilidad.

### Intramuscular

En becerras de 3 a 6 meses una dosis de 20 mg/kg presenta una biodisponibilidad de 78,5% (rango de 59.3 hasta 106%). La duración de concentración < 1mcg/L es de 22 hs y después de la administración iv es de 11 hs.

En vacas lactantes una dosis de 20 mg/kg la biodisponibilidad es de 38±14%.

En caballos una dosis de 22 mg/kg la biodisponibilidad es de 81%, No recomendable uso en caballos porque afecta la flora intestinal.

### Administración oral

Becerras de 2 a 6 semanas de edad en dosis de 11 a 22 mg/kg la biodisponibilidad es de 89% pero es muy variable, disminuye cuando se administra con sustituto de leche.

En caballos con una dosis de 22 mg/kg la biodisponibilidad es de 83.3%.

## FARMACOCINETICA

Al ser un compuesto neutro liposoluble, Florfenicol atraviesa fácilmente las barreras celulares. Además, posee una tasa de unión a proteínas relativamente baja (30 –45%), lo que le permite difundirse rápidamente por todo el organismo, alcanzando tejidos y fluidos como cerebro, líquido cefalorraquídeo o estructuras internas del ojo que son inaccesibles para otros fármacos antibacterianos. Su volumen de distribución aparente es alto, más de 1 Lt/Kg en la mayoría de las especies, permitiéndole una buena llegada a los tejidos poco irrigados.

En animales monogástricos y terneros jóvenes, el Florfenicol se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. En los ruminantes adultos, por el contrario, el antibiótico es inactivado en el rumen, probablemente, debido a la actividad bacteriana. En perros y gatos se puede administrar por vía oral, intramuscular o por inyección intravenosa lenta. En general tiene buena distribución corporal, incluyendo el SNC y el ojo. En líquido cefalorraquídeo alcanza concentraciones muy elevadas (30 – 50% de las concentraciones plasmáticas en ausencia de meningitis) y las concentraciones cerebrales se mantienen por mayor tiempo que las plasmáticas.

**Ganado Bovino:** En animales de 2 a 5 semanas de edad, después de una administración oral de 11 mg/kg cada doce horas (siete dosis), florfenicol tuvo una buena distribución en muchos tejidos, alcanzando concentraciones de 4 a 8 mcg/gram en pulmones, corazón, páncreas, músculo esquelético, bazo y sinovia. Estas concentraciones estaban al menos tan altas como las concentraciones de suero. Concentraciones en el cerebro (1 a 2 mcg/gram), fluido cerebro espinal (2 a 3 mcg/ml) y humor acuoso (2 a 3 mcg/ml) han sido encontrados en un cuarto de la mitad de la concentración en suero en terneros sanos.

**Salmón atlántico:** Florfenicol se distribuye a todos los órganos y tejidos con una dosis de 10 mg/kg cuando la temperatura del agua es de 8.5 a 11.5 °C. Las concentraciones en el músculo y la sangre son similares a las concentraciones del suero, mientras grasa y el sistema nervioso central (CNS) tienen concentraciones inferiores. Sólo el 25% de concentraciones en suero son encontrados en el cerebro.

#### **BIOTRANSFORMACIÓN:**

**Ganado Bovino:** Aproximadamente el 64% de una dosis de 20 mg/kg intramuscular/48h, administrado dos veces, es excretado como droga pura en la orina. Metabolitos urinarios incluyen Florfenicol amina, Florfenicol alcohol, ácido florfenicol oxámico y monochloroflorfenicol. Florfenicol y sus metabolitos, como monochloroflorfenicol y el ácido florfenicol oxámico, también son eliminados en el excremento. Florfenicol amina se mantiene como metabolito principalmente en el hígado, y, por lo tanto, esto es usado como el residuo de marcador para la retirada de cálculos.

**Salmón atlántico:** Florfenicol es rápidamente metabolizado a temperaturas de 8.5 a 11.5 °C y su metabolito principal es florfenicol amina.

La eliminación de Florfenicol en terneros, menores de 8 semanas de edad: aproximadamente el 50% de una dosis intravenosa de 22 mg/kg, es eliminado inalterado en la orina dentro de 30 horas. En cerdos, en una dosis de 20 mg/kg vía oral durante 5 días el 76% fue excretado vía urinaria y un 24% vía fecal, dentro de los 3 a 19 días después de la última dosis.

En aves, la eliminación después de una dosis de 20 mg/kg por 3 días vía oral, fue excretado en rangos de 93.7 a 98.2% dentro de los 7 días después de la última dosis.

#### **Indicaciones:**

**Salmón atlántico:** En el tratamiento y control de la furunculosis causada por patógenos sensibles.

**Cerdos y pollos:** Tratamiento de enfermedades causadas por gérmenes sensibles al florfenicol.

#### **Dosificación:**

**Salmones:** 10 mg/Kg por día, durante 10 días.

**Cerdos:** 20 mg/Kg por día durante 5 días en al agua de bebida.

**Pollos:** 30 mg/Kg por día durante 3 días en el agua de bebida.

**Tolerancia:**

Florfenicol es bien tolerado en las dosis terapéuticas. Sin embargo hay casos de la aparición de diarrea suave, consumo disminuido de alimento, disminución en el consumo de agua, todos éstos por lo general transitorios.

**Compatibilidad:**

La acción bacteriostática del florfenicol puede inhibir la acción bactericida de los antibióticos b-lactámicos, por lo que no se pueden utilizar conjuntamente. Por otra parte, la presencia de florfenicol prolonga los efectos farmacológicos de otros fármacos con un intenso metabolismo hepático, ya que es un potente inhibidor del citocromo P-450. No puede administrarse conjuntamente con ionóforos como la monensina o el lasalocid, ya que puede provocar degeneración muscular en algunas especies.

El florfenicol, asociado a la oxitetraciclina, va especialmente bien en procesos respiratorios causados por E.coli, Pasteurella y Micoplasma. Igualmente actúa en procesos gastrointestinales, y es especialmente efectivo frente a Salmonella spp. Sin embargo, su empleo en avicultura de carne de modo indiscriminado favorece la aparición de cepas de salmonella resistentes a los fenicoles, y la proliferación de Campylobacter por sustitución competitiva.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a Florfenicol.

**TIEMPO DE RETIRO**

Cuando administrado por vía oral en porcinos después de medicarlos por 5 días el tiempo de retiro es de 14 días, En bovinos el tiempo de retiro es de 1 a 2 días cuando administrado por vía oral y de 7 días cuando inyectado parenteral intramuscular.

En presentaciones LA inyectables el tiempo de retiro es de 30 días.

**TIAMFENICOL**

Este también es un derivado del cloranfenicol. Inhibe la síntesis de proteínas en las bacterias susceptibles, su mecanismo de acción es similar al descrito para el cloranfenicol. Asimismo posee el mismo espectro antibacteriano. Sin embargo es mas hidrosoluble y menos lípido soluble que el cloranfenicol. Explicando el porqué su difusión es mas lenta, con un volumen de distribución mas lenta. Se metaboliza poco en el hígado, y se excreta en su mayor parte en la orina en su forma activa. Su toxicidad es hasta la fecha relativamente inexistente. Es uno a dos veces menos activo que el cloranfenicol.

En perro tiamfenicol inyectado se absorbe bien con una disponibilidad de 97%, su vida media terminal es de 5.6 horas, probable esto por una lenta absorción en el sitio de inyección.

Se han realizado ensayos de toxicidad en diferentes especies sin mostrar signos de toxicidad, usando dosis de hasta 90 mg/kg/día.

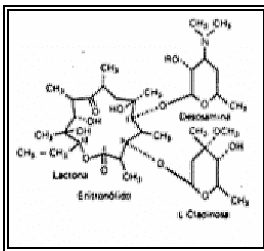
**MACROLIDOS: ERITROMICINA, TILOSINA, ESPIRAMICINA, TILMICOSIN, ROXITROMICIN, CLARITROMICINA, TILDIPROSIN GAMITROMICINA, AZITROMICINA, TULATROMICINA**

Su estructura química contiene un anillo de lactona macrocíclica, a la cual se adhieren los azúcares. Pueden sustituir a la penicilina G. En este grupo incluye la

oleandomicina, la troleandomicina, la eritromicina y otros antibióticos<sup>38</sup>. La eritromicina y la tirosina son los más tradicionales

### ERITROMICINA Y FARMACOS AFINES

El espectro de este grupo de actividad antibacteriana es similar al de las penicilinas, y se pueden utilizar en infecciones por microorganismos resistentes a la penicilina. Está sobre todo indicado en infecciones respiratorias, son bacteriostáticos. Es interesante mencionar que este grupo de antibióticos poseen efectos anti inflamatorios sobre todo de las vías aéreas. Este efecto antiinflamatorio se hace presente sobre todo con la claritromicina. Sus efectos benéficos se derivan de su capacidad de aumentar la degranulación y la apoptosis de los neutrófilos inhibiendo la producción de la citosina inflamatoria. También se les considera inmunomoduladores.



### ERITROMICINA (Eritrocina, gallicina)

Producida por el *Streptomyces erythreus* aislado de una muestra de tierra obtenida en el archipiélago de Filipinas. Como núcleo tiene una lactona macrocíclica. Es hidrosoluble a razón de 2 mg/ml y muy soluble en solventes orgánicos; inestable en soluciones ácidas, muy estable en soluciones acuosas refrigeradas, y moderadamente estable a temperatura ambiente. Inestable en

ácido gástrico. In vitro es muy activo en medio alcalino, tiene un pKa de 8.9.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** La eritromicina, según la naturaleza del microorganismo y la concentración del antibiótico, puede ser bactericida o bacteriostático. Su actividad antibiótica es muy similar a la de la benzilpenicilina. In vitro es bastante efectivo contra cocos grampositivos como: *Staphylococcus aureus*, grupo A; *Pasteurella multocida*; *Streptococcus pyogenes*; *Brucella suis*; *Streptococcus fecalis*; *Rickettsia*; *Neumococos*; *Treponemas*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Erisipelothrix*; *Haemophilus influenzae*; *Bacillus anthracis*; *Corynebacterium*; *Clostridium*; *Listeria*; *Mycoplasma pneumoniae*. En las infecciones por *Mycoplasma* se observa que son resistentes los siguientes: *Proteus*; *Pseudomonas*; *Escherichia coli*; *Aerobacter aerogenes*; *Brucella abortus*; *Salmonella*; *Klebsiella pneumoniae*. También es efectiva contra cepas de estafilococos sensibles a penicilina G, cepas resistentes de estafilococos y organismos resistentes a estreptomycin. Puede producirse resistencia a la eritromicina por medio de cultivos seriados sin presentar resistencia cruzada con otros antibióticos. Un mecanismo que causa resistencia bacteriana a la eritromicina es la alteración de los componentes proteínicos de la subunidad ribosómica 50S, que disminuye la afinidad con la eritromicina y probablemente con otros macrólidos y lincosamidas. Este tipo de resistencia le ocasiona una mutación cromosómica demostrable en *Bacillus subtilis*, *Streptococcus piogenes*, *Escherichia coli* y aún en *Stafilococcus aureus*. También se observado que las enterobacterias a veces disminuyen la permeabilidad de sus membranas contra eritromicina. La exposición bacterias a cantidades muy por debajo de las mínimas inhibitorias puede ocasionar resistencia a todos los macrólidos y lincosamidas. Posee mejor capacidad antimicrobiana si el pH es alcalino.

**MECANISMO DE ACCION:** Se combina con subunidades ribosómicas denominadas 50S en el sitio 23SrRNA de las células procarióticas. Evita la polimerización de fenilalanina hacia los sistemas de acidopoliridílico de ribosomas y enzimas al bloquear o disminuir la capacidad de unión del RNAt con fenilalanina y complejos ribosómicos; esto inhibe la síntesis de homopéptidos polimerizados. Las bacterias grampositivas acumulan hasta 100 veces más eritromicina que las gramnegativas. En experimentos in vitro que combinan eritromicina, cloranfenicol y lincosamidas, se observó un traslape en el punto de aceptación de eritromicina con los antibióticos mencionados; esto indica que no obstante la desigualdad de los sitios de unión, la conjugación de cloranfenicol o lincosamidas, puede inhibir la función de eritromicina y viceversa.

**METABOLISMO:** Por vía oral se inactiva por el pH ácido. Se absorbe bien en la parte inicial del intestino delgado y se difunde rápidamente a través de todos los tejidos. La forma no ionizada es más permeable, porque atraviesa con facilidad la membrana celular bacteriana. En ocasiones el pH ácido estomacal destruye parte del antibiótico; esto se evita mediante el uso de capas entéricas; sin embargo, es posible usar polvos, sobre todo del estearato, que es más estable. Después de administrarlo per os en animales monogástricos produce concentraciones sanguíneas adecuadas. Grandes cantidades de ingesta retardan la absorción del antibiótico. Cuando el paciente ha recibido alimento el estolato de eritromicina se absorbe mejor. La administración *intramuscular* de eritromicina 15 mg/kg. dura de ocho a nueve horas. Se distribuye en semen, líquidos prostático y vesical a 1/3 de la concentración plasmática. Se difunde hacia peritoneo, fluidos pleurales y placenta en concentraciones terapéuticas.

**EXCRECION:** El hígado la concentra rápidamente y la bilis la elimina en grandes cantidades. La excreción urinaria de eritromicina activa es constante y proporcional a la dosis y frecuencia de administración. La administración oral de eritromicina produce concentraciones elevadas en las heces e inhibe en buena parte el crecimiento de microorganismos grampositivos, pero casi no tiene efecto sobre los gramnegativos.

**USOS:** Es el medicamento de primera elección en diarrea y vómito por *Campylobacter jejuni*. En el perro, por vía oral de 10 a 15 mg/kg. cada 8 horas durante 5 días; en ocasiones provoca vómito aconsejando entonces utilizar cápsulas con capa entérica, con administración conjunta de proclorperazina 0.5 mg/kg. subcutánea o intramuscular cada 6 a 8 horas. En el caballo se considera el de elección combinado con rifampin para el tratamiento de la infección por C. (*Rhodococcus*) equi.

**CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS:** Se recomienda no usarlo en caballos adultos y tampoco en rumiantes por vía oral por que producen diarreas severas. Las reacciones adversas son poco frecuentes cuando se utiliza la eritromicina en pequeñas especies, porcinos, ovejas y vacas. Cuando se inyecta intramuscular se produce **dolor** con reacción localizada en el sitio de inyección. Cuando se administra por vía oral puede producir desarreglos gastrointestinales tales como diarrea y en ocasiones vómito. En porcinos se ha asociado la eritromicina con edema rectal y prolapso rectal parcial.

## USOS Y DOSIS

Por su efecto sobre los receptores de motilina, liberando motilina endògena o por vía colinérgica del tracto GI superior se ha recomendado la eritromicina, la tirosina o el filmicosin para aumentar la velocidad del vaciamiento del abomaso en becerras, este efecto también puede ser útil después de la corrección quirúrgica del desplazamiento del abomaso en vacas.

**DOSIS:** PERROS Y GATOS: 10 mg/kg. oral dos veces al día. VACAS: 4 a 8 mg/kg. i.m. cada 12 a 24 horas. CABALLOS: Eritromicina base 10 mg/kg. intramuscular dos veces al día. PORCINOS: En infecciones respiratorias 5 mg/kg. i.m. cada 24 horas. En diarreas marranos jóvenes 22 mg/kg. i.m. dividida en dos dosis por día. OVEJAS: 2.2 mg/kg. i.m. cada 24 horas. En corderos para prevenir infecciones inmediatamente después de nacer 123 mg/kg. al nacer.

### JOSAMICINA

Este es un macrólido idéntico a leucomicina A3. Lo produce el *Streptomyces narboneosis* variedad *josamiceticus*. Posee un espectro antibacteriano similar al de la eritromicina. Sus efectos gastrointestinales son casi mínimos y la producción de resistencia es más limitada. Su cinética es similar a la de eritromicina estereato. Se utiliza para el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas en aves producidas por micoplasma y germen gram positivos <sup>([EMEA/MRL/011/95](#))</sup> En dosis de 18 mg/kg no se observaron residuos a los tres días después del tratamiento <sup>([EMEA/MRL/011/95](#))</sup>. En huevo no se observaron residuos durante y después de medicados con josamicina. En lechones al desdete con problemas de ileitis en dosis de 36 a 50 mg/kg en el alimento fué eficiente para reducir las diarreas <sup>[DOI:10.1046/j.1365-2885.2002.00416.x](#)</sup>

### TILOSINA

Antibiótico del grupo macrólido, producido por una cepa de *Streptomyces fradiae*, diferente a la que produce la neomicina. Las soluciones acuosas de tilosina son estables a pH 5.5 hasta 7.5 a temperaturas de 25°C por períodos hasta de tres meses. Con pH ácido (4.5 o menos) se degrada; primero, a desmicosin luego, a productos inertes. La tilosina base es poco hidrosoluble (5 mg/ml a 25°C), pero se disuelve con facilidad en solventes orgánicos. Se combina con minerales y ácidos orgánicos para formar sales de tilosina muy solubles. Se aprueba su uso en animales domésticos; sobre todo en perros, gatos, vacas y cerdos. Tiene un pKa de 7.1.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Ataca microorganismos grampositivos, en especial *Mycoplasma gallisepticum* S6. In vitro ataca a PPLO de gallinas, pavos, cerdos, vacas y cabras. También a varias cepas de espiroquetas y leptospiras. Es útil contra el agente causal de erisipela del cerdo; *Haemophilus pertussis*, *Moraxella bovis*, *Vibrio* y algunas bacterias gramnegativas. **RESISTENCIA BACTERIANA A LA TILOSINA:** Los microbios desarrollan poca resistencia contra este antibiótico. Cuando se presenta, sobre todo en *Staphylococcus aureus*, se ha observado resistencia cruzada parcial con eritromicina. Sin embargo el autor ha tenido la experiencia de que la tilosina pierde toda su efectividad en función de la resistencia que se desarrolla al compuesto por su uso indiscriminado como promotor de crecimiento. Se le encuentra presente en muchas mezclas de concentrados alimenticios para varias especies de animales domésticos. **MECANISMO DE ACCION:** Es bacteriostático interfiere con la producción



de proteínas bacterianas al inhibir la función de la unidad subribosómica 50S. Inhibe la síntesis proteica interfiriendo con el mRNA.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** El tubo digestivo de gallinas, pavos y cerdos, absorben con facilidad la sal tartrato. En las gallinas esta sal se puede aplicar por vía subcutánea. En ocasiones, la sal fosfato se mezcla con el alimento del cerdo, pero parece que se absorbe con más dificultad que la sal tartrato. Se administra por vía parenteral, pero se prefiere la intramuscular. Al preparado para aplicación intramuscular, se le añade alcohol benzílico al 4% V/V como bactericida a la tilosina base, disuelta en propilenglicol y agua. Después de administración oral o parenteral, se distribuye con eficiencia en los tejidos orgánicos. No atraviesa la barrera cerebral. Pero pasa a los pulmones y a la leche en concentraciones mayores que las del plasma. Se excreta por el hígado y los riñones. La LD50 (Dosis letal 50%) en el cerdo es de 5 g/kg. por vía oral y de 1 g/kg. por vía intramuscular.

**USOS DE LA TILOSINA:** La sal tartrato es eficaz en el tratamiento o prevención de enfermedad crónica respiratoria (CRD o ECR). La tilosina es útil después de vacunaciones o cualquier otro estrés. En pavos es útil como apoyo en sinusitis infecciosa y en prevención de formas respiratorias de la misma enfermedad. En cerdos la tilosina se puede administrar con tartrato en agua o como sal fosfato en alimentos, al tratar o prevenir enteritis por Vibrio. Se recomienda continuar el tratamiento con fosfato de tilosina, aunque los síntomas agudos de la enfermedad hayan desaparecido. Para vacas y terneras, la tilosina base inyectada por vía intramuscular es útil en neumonías, gabarro y metritis. En el cerdo se aplica por vía intramuscular contra erisipelas, neumonías y disentería. En el gato y el perro se aplica la tilosina base por vía intramuscular en infecciones respiratorias superiores, otitis externa, celulitis, metritis, leptospirosis e infecciones secundarias, producidas en el curso normal de las afecciones virales. También se emplea en el tratamiento postoperatorio.

**CONTRAINDICACIONES EN EL USO DE LA TILOSINA:** La tilosina no se administra a gallinas en producción, porque el huevo puede llevar concentraciones elevadas del antibiótico. Para consumo humano no se sacrificarán gallinas por lo menos durante los tres días posteriores a la última aplicación de tilosina por vía parenteral, o durante las 24 horas previas, si recibieron el medicamento por vía oral. En los pavos, administrado el antibiótico, hay que esperar cinco días para sacrificarlos con fines de consumo humano. Las vacas lactantes deben ser retiradas de la línea de ordeña durante noventa y seis horas, para no consumir su leche. Tampoco deben sacrificarse cerdos durante los 21 días subsecuentes a la administración de tilosina. Asimismo se emplea en sobrepoblación bacteriana intestinal del perro, en la cual se administra con alimento tres veces al día. Cuando se administra por vía oral a vacas puede producir una diarrea de consideración, en los caballos también produce diarreas que puede conducir a la muerte, cuando se administra por cualquier vía.

**DOSIS: AVES,** gallinas y pavos: 0.5 g/l de agua tanto tiempo como amerite el caso. Gallinas: por vía subcutánea, 1 ml/kg. de peso de la solución de 50 mg/ml o 200 mg/ml, según la gravedad de la infección. En este caso, la dosis total no ser mayor de 2.5 mililitros. Si persiste la inflamación, se puede tratar por segunda vez a los 10 días. **PERRO, GATO:** 2 a 10 mg/kg./día por vía intramuscular durante tres días

seguidos. Si no hay respuesta, continuar la medicación; además, se efectuaran análisis de laboratorio. **PORCINOS:** 9 mg/kg. dos veces al día, el tratamiento no debe de exceder de tres días. **BOVINOS:** 4 a 10 mg/kg./día por vía intramuscular durante tres días seguidos, paralelamente; se efectuaran antibiogramas.

### CONTRAINDICADO EN CABALLOS.

**OVEJAS:** 10 mg/kg. por día, el tratamiento no debe de exceder de 5 días. En caso de aborto por Vibrio, se puede administrar sal tartrato de tilosina. Se aplica por vía intramuscular en dosis total de 400 mg por día. Sólo se suministraran dos aplicaciones para controlar el brote en unos 10 días. En México, el uso indiscriminado permite el desarrollo de resistencia en la mayor parte de las bacterias. En la actualidad, su medicación clínica necesita de una reevaluación.

**INTERACCIONES:** La tilosina puede incrementar la toxicidad de glucósidos cardiacos. Combinado con el florfenicol presenta efecto de sinergia. Como promotor de crecimiento se ha usado en porcinos, observandose que acelera la maduración de la microbiota intestinal con similar efecto en lechones combinado con colistina y/o florfenicol. DOI: 10.5433/1679-0359.2016v37n4p1947 . DOI:10.4014/jmb.1512.12004 En aves tambien se ha reportado a la tilosina como promotor de crecimiento efectivo .

### RESIDUOS DE TILOSINA Y TIEMPO DE RETIRO

Los residuos de tilosina dependen de la vía de administración.

En aves se considera que el tiempo de retiro de tilosina es de 6 días mínimo.

En vacas lecheras se recomienda no usar la leche de 6 ordeñas, residuos de tilosina en vaca lechera ya no fueron detectables a las 108-144 hs.

En porcinos tilosina 100g/ton en alimento no se observaron cantidades dentro de Ips MRLs y no detectables a los 21 días de retiro recomendados

### ESPIRAMICINA

Antibiótico aislado de *Streptomyces ambofaciens*, cuyas características son muy similares a las de la eritromicina y la oleandomicina, pero mas activo que estos in vivo, porque su concentración sanguínea es más persistente. Tiene especial acción contra gérmenes grampositivos, aunque con menor eficiencia que la eritromicina. Se utilizan principalmente para tratar mastitis, así como para controlar infecciones renuentes causadas por estreptococos y estafilococos. Se ha observado que es muy activo contra *Mycoplasma gallisepticum* (PPL0) y se administra en el agua de bebida en el tratamiento de aves y pavos. Es muy activo en contra de organismos intracelulares, motivo que lo hace útil en las toxoplasmosis y probablemente en las criptosporidiosis de humanos. Se utiliza en Francia de manera amplia con las mismas indicaciones para tilosina. En vacas se utiliza en el tratamiento de la pleuropneumonia contagiosa en dosis de 25 mg/kg. IM con hasta tres dosis con intervalos de tres días. En vacas 20 mg/kg. IM produjo concentraciones en la leche por hasta 6 a 8 días. La persistencia de los metabolitos le quita utilidad a la espiramicina para aplicación intramamaria. En ovejas fue útil para el tratamiento de la queratoconjuntivitis producida por *Rickettsia* en dosis única de 20 a 30 mg/kg. IM, si el contagio es muy serio la dosis se repite 5 a 10 días después de la última administrada.

### TILMICOSIN

Este es el 20-deoxo-20-(3,5-dimetilpiperidin-1il)desmicosin derivado de la tilosina. En forma sintética se produce modificando la molécula de desmicosin. Se desarrolló con la finalidad de producir un medicamento de larga duración útil en la enfermedad respiratoria bovina por ser activo contra *Mannheimia (Pasteurella) hemolítica* y contra *A. piogenes*, *H. somnus* y micoplasma. Se dice que una dosis subcutánea de 10 mg/kg. produce concentraciones pulmonares que exceden el MIC de *p. hemolítica* con una duración de hasta 72 horas. El efecto antibacteriano del tilmicocin es mejor que el de la tilosina. Recuerdese que muchas bacterias y virus se esconden en forma intracelular en el huésped afectado, lo que obliga a mantener la terapia de acuerdo al tiempo de incubación y la duración de la infección.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la síntesis de proteínas de las bacterias susceptibles combinándose simultáneamente con las subunidades 50S en el ribosoma para bloquear la transpeptidación o el desplazamientos del mRNA. Evitando que la cadena peptídica continúe desarrollándose. Este efecto es más abundante en bacterias y micoplasmas que están en rápido crecimiento. Es primariamente bacteriostático y más activo en pH de 7.8 a 8.

Su uso en las enfermedades respiratorias porcinas es cada vez más frecuente por su efectividad contra bacterias y micoplasmas. Pero las especies de *Serratia* y cepas de actinomicetos pueden ser muy resistentes a la tilmicosina.

Por su similitud en cuanto a su mecanismo de acción no se recomienda combinarlo con cloranfenicol, florfenicol y las lincosamidas porque interfieren con la conjugación del tilmicocin con las bacterias susceptibles.

Inyecciones en porcinos han sido fatales, el efecto se traduce en aumento de la frecuencia cardíaca con disminución de la contractilidad cardíaca, pero cuando se administra por la vía oral no ha producido problemas tóxicos.

En perros también se observa una toxicosis probablemente porque bloquean los canales de calcio, la cual se ha tratado con la administración de calcio.

En cabras, inyecciones mayores de 10 mg/kg IM o SC pueden desarrollar efectos tóxicos.

En caballos cuando inyectado por vía IM o SC en dosis mayores de 10 mg/kg puede ser muy tóxica.

No se administre por vía IV a ninguna especie.

En humanos el tratamiento de la administración accidental debe instaurarse lo más rápido posible administrando agonistas beta adrenérgicos como la dobutamina, además del tratamiento de soporte intensivo necesario.

La tilmicosina alcanza concentraciones elevadas en la leche, durando hasta 42 días. No debe administrarse a vacas en lactación.

No administrar a cabras y no permita el acceso a los caballos a alimentos o premezclas que contengan tilmicosin.

Cuando existe la necesidad de manejar el tilmicosin en polvo debe evitar inyecciones accidentales.

Sus efectos tóxicos se aumentan cuando se combinan con bloqueadores beta como el propanolol. El uso conjunto con midazolam o trazolam puede disminuir la expulsión de los mismos aumentando el efecto farmacológico de midazolam o triazolam.

Se ha observado que el tilmicocina tiene efectos antivirales de consideración en la replicación de ambos genotipos de PRRSV cultivados en macrófagos alveolares. Con mayor efecto sobre el genotipo 1 PRRSV reduciendo la replicación viral. Tal parece que el tilmicocin altera el pH edosma y es posible que afecte la actividad de los canales iónicos en la membrana viral. Lo que permite sugerir su posible uso como tratamiento preventivo o temprano contra infecciones de PRRSV sobre todo en áreas donde el genotipo 1 es prevalent e.doi: 10.4172/jaa.1000031.

Se ha observado que el tilmicocin mejora el rendimiento de los lechones y aumenta la ingestión de alimento lo cual permite reducir costos en cuanto a la activación del sistema inmune sobre la microbiota intestinal, y, cuando se combina con amoxicilina y doxicilina produce un efecto de promotor de crecimiento. DOI; [10.2527/jas.2010-3311](https://doi.org/10.2527/jas.2010-3311)

## DOSIS

**PORCINOS:** Para neumonia bacteriana en cerdos oral 181 – hasta 383 grams por tonelada de alimento, y administrarlo por 21 días, iniciando su tratamientos si posible 7 días antes de que la infección se establezca. Tiempo de retiro 7 días (USA, CANADA)

**NO MESCLAR CON CONCENTRADOS O ALIMENTOS QUE CONTENGAN BENTONITA PORQUE SE REDUCE LA EFECTIVIDAD DEL TILMICOCIN**

**BOVINOS.** En infecciones pneumonicas bacterianas 10 mg (sal base) /kg una sola dosis. Tiempo de retiro 28 días. No usar en vacas lactantes.. Una inyección de esta dosis produce concentraciones detectables en leche por hasta 14 a 21 días cuando se usa el analisis con *Bacillus stearothermophilus*.

**OVEJAS:** 10 MG/KG UNA SOLA DOSIS, NO SE RECOMIENDA EN CORDEROS MENORES DE 15 KG. TIEMPO DE RETIRO 28 DIAS. No se use en ovejas lactantes cuando la leche es de consumo humano.

NOTA:

LA ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR PRODUCE UNA REACCIÓN LOCAL Y NO DEBEN DE ADMINISTRARSE MAS DE 15 ML DE LA SOLUCIÓN. POR VÍA SUBCUTANEA PRODUCE UNA REACCIÓN MUY SEVERA.

**ROXITROMICIN Y MACRÓLIDOS NUEVOS** (oleandomicina, josamicina, kitasamicina, rosaramicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, tulatromicina)

## LEUCOMICINA (KITASAMICINA)

Antibiótico macrólido, se obtiene de *Streptomyces kitasatoensis*, Hata. Su amplio espectro le permite atacar a: estafilococos, estreptococos, diplococos, *Leptospira*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Haemophilus*, espiroquetas, algunos virus de gran tamaño.

La Kitasamicina fue desarrollada por el Instituto Japonés Kitasa en 1960, obteniéndolo de *Streptomyces kitasatoensis*. Este antibiótico tiene muchos otros nombres entre ellos: Selectomicina, Leucomicina, Ayermicina, Sineptin, etc.

Está aprobado su uso desde el 2001 como promotor de crecimiento en aves y en porcinos como un preventivo de enfermedades digestivas y respiratorias.

Tiene varios componentes activos (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, B1, B2, B3 y B4. Entre estos B1, B2, B3 y B4 poseen la mitad de la potencia que las A pero son más tóxicas. Todos los componentes de la kitasamicina son básicos, algunos son solubles en solventes orgánicos, y poco solubles en agua.

La kitasamicina es estable en medios neutros y ligeramente alcalinos. Su actividad antibiótica disminuye cuando el pH se eleva por encima de 5.5.

Su actividad antimicrobiana es similar a la de Tilosina, eritromicina, espiramicina y oleandommicina. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas. Su espectro antibacteriano incluye a *Mycoplasmas*, gram positivos, algunos gram negativos, *Leptospiras* y *Rickettsias*. También inhibe a la mayoría de las bacterias resistentes a Penicilina, oxitetraciclina, clortetraciclina, eritromicina y cloramfenicol. Se puede utilizar con seguridad y eficacia como promotor de crecimiento en aves y cerdos. Antes de iniciar el tratamiento con kitasamicina se debe confirmar la presencia de BRD.

## **GAMITROMICINA**

Se ha utilizado en el ganado bovino para tratamientos preventivos y terapéuticos del síndrome de enfermedad respiratoria bovina (BRD) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Histophilus somni*.

### **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Se aplica en una inyección única de 6 mg/kg en la tabla del cuello. La solución inyectable contiene 150 mg/ml. En el caso de que el animal tenga un peso mayor de 250 kg, se debe dividir la dosis de tal manera que no se inyecte una cantidad mayor de 10 ml en cada sitio de inyección. Cuando sea posible es recomendable pesar al animal y calcular la dosis.

Durante su aplicación clínica se ha observado que tiene un amplio margen de seguridad en bovinos.

Tiempo de retiro: en carne e hígado 64 días.

No debe usarse en animales en lactación para consumo humano.

No se recomienda en vacas o becerras gestantes que están destinadas a producir leche para consumo humano, sobre todo en el período de 3 meses previos al parto.

Se recomienda no mezclarla con otros productos. Un vez que el vial se abre se debe usar dentro de un período de 28 días,

## OLEANDOMICINA Y TROLEANDOMICINA

Antibióticos derivados de *Streptomyces antibioticus* que pertenecen al grupo de los macrólidos. Químicamente son similares a la eritromicina pero son más tóxicos y menos eficaces. El fosfato de oleandomicina es una molécula de azúcar compleja. Es un polvo blanco cristalino, ligeramente soluble en agua y soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Sus soluciones acuosas son muy estables. La troleandomicina es un derivado semisintético de la oleandomicina; es más activo y se utiliza preferentemente para administración bucal; su absorción en el intestino es más rápida y completa que la de la sal fosfato. La oleandomicina es soluble a razón de 0.5 g en 100 ml de agua y estable a pH de 2 a 9. Su sal fosfato es muy soluble en agua. La troleandomicina es poco soluble en agua (0.1 g/100 ml). **ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Ataca a: estafilococos, estreptococos, neumococos, *Clostridium*, *C. Diphtheriae*, *Neisseria*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Listeria*. Son resistentes: *Proteus*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Pseudomonas*. **MECANISMO DE ACCION:** No es bien conocido; probablemente sea parecido al de la eritromicina. **VIA DE ADMINISTRACIÓN:** La administración de oleandomicina por vía bucal o parenteral produce buenas concentraciones sanguíneas; se distribuye ampliamente en el hígado, bazo, riñones, pulmones, ganglios linfáticos, páncreas y bilis. No se difunde hacia el líquido cefalorraquídeo. **DOSIFICACIÓN:** Fosfato de oleandomicina, vía bucal 1.5 a 2.5 mg/kg. , 4 veces al día.

## ROXITROMICINA

Es un derivado oxime de la eritromicina con la misma actividad, pero su absorción oral es buena y su vida media es mas prolongada llegando a las 13 horas. Se puede administrar cada 12 horas.

## CLARITROMICINA

Es un derivado 6-metilo de la eritromicina pero es dos veces mas activa y asimismo con el doble de vida media. Es activo contra *Mycobacterium avium*, su efecto antibacteriano se aumenta cuando se le combina con rifampin o minociclina.

## AZITROMICIN

Es un macrólido con una anillo de 15 miembros resistente a los ácidos, ataca con eficiencia a *Haemophilus influenzae*.

Se usa en pequeñas especies, en especies exóticas y caballos, Se absorbe bien por vía oral, con una vida media biológica de mayor duración, y con concentración elevada en los tejidos.

Su espectro es mas amplio que el de la eritromicina. La aziromicina es activa contra bacterias aerobias gram positivas (estafilococos y estreptococos) y contra anaerobios.

Puede atacar a *Haemophilus* con poca efectividad, igual a bacterias entéricas gram negativas. No es efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Tiene cierta actividad contra bacterias intracelulares como *Clamidophilia* y *Toxoplasma*. Se reporta efectivo contra micobacterias y Micoplasma, pero no en forma definitiva.

Comparando con eritromicina, la azitromicina es que la azitromicina presenta una vida media mas prolongada con concentraciones tisulares elevadas (en leucocitos, macrófagos y fibroblastos con > de 100 X que en suero).

En gatos la vida media es de 35 hs con un  $vd$  de 23 L/kg con una biodisponibilidad de 58%. En perros su vida media es de 29 hasta 90 hs.

Los almacenes intracelulares de azitromicina, en leucocitos, puede ser una manera de liberarla en tejidos infectados, como los abscesos, donde los leucocitos por quimiotaxis llegan en grandes cantidades.

En humanos cuando administrada diario por 3 a 5 dias, la concentración en los tejidos puede durar hasta 10 días.

En infecciones pulmonares por *Rhodococcus equi* en potrillos (garrotillo) se ha dosificado a 10 mg/kg/24 hs 3 dias y después cada 48 hs hasta 5 dias. Por vía oral 10 mg/kg cada 48 hs con resultados similares, los potrillos lo aceptan bien, pero caballos adultos pueden sufrir de diarrea y si se administra se debe tomar la precaución necesaria.

La azitromicina inhibe las enzimas del hígado, lo que puede ser una desventaja si se administra de manera conjunta con otros medicamentos.

### **CLARITROMICINA.**

Antibiótico del grupo de los macrólidos, activo frente a muchos gérmenes que causan infecciones del estómago o intestino, de las vías respiratorias o de la piel y las producidas por otros gérmenes menos comunes. La claritromicina se utiliza para el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles en:

1. Úlcera gástrica y duodenal.
2. Prevención y tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias.
3. Infecciones del aparato respiratorio superior, tales como faringitis (infección de la faringe que provoca dolor de garganta), amigdalitis (infección de las anginas) y sinusitis (infección de los senos paranasales que están alrededor de la frente, las mejillas y los ojos).
4. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda (infección e inflamación de los bronquios), reagudización de bronquitis crónica (empeoramiento de la inflamación de los pulmones de forma prolongada o repetitiva) y neumonías bacterianas (inflamación de los pulmones causada por bacterias).
5. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis (infección de uno o más folículos de los pelos), celulitis (inflamación aguda de la piel) y erisipela (tipo de infección de la piel).f

### **Tulathromicina**

Un macrólido que se recomienda para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina (SRD) y la enfermedad respiratoria bovina (BRD). difiere de muchos otros macrólidos en que tiene una larga duración de acción

(de hasta 15 días en los tejidos). Pertenece a los macrólidos de clase "trialimidias"

Se administra preferentemente por vía parenteral en dosis de 2.5 mg/kg, en una sola aplicación. Como miembro de la subclase de las triamilidas es efectivo contra *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma*, y *Pasteurella multocida*.

Su vida media es prolongada con persistencia presente en pulmones, lo que permite en vacas atacar a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, y *Mycoplasma bovis*.

Se recomienda como tratamiento metafilaxico.

En caballos se ha utilizado contra *Rodococcus equi*, pero puede producir efectos adversos en potrillos, como cólico y parálisis del tren posterior.

### TILDIPIROSIN

Macrólido similar al tilmicosin con un espectro limitado contra bacterias gram positivas y algunas gram negativas, presentes en problemas respiratorios de bovinos y porcinos entre los cuales se puede mencionar a *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus Pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, y *Haemophilus parasuis*.

La *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes, *Estafilococos* y *estreptococos* pueden en ocasiones ser susceptibles.

Ejerce una acción bactericida contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Haemophilus parasuis*, y *Actinobacillus pleuropneumoniae*, y bacteriostático contra *Bordetella bronchiseptica*.

### RISTOCETIN

Antibiótico aislado de *Streptomyces ambofaciens*, cuyas características anfóteras dependen de grupos fenólicos, aminorados y azúcar. Esta formado por dos compuestos distintos, microbiológicamente activos; la ristocetina A y la B.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Ataca a: *Streptococcus*, *Actinomyces bovis*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, enterococos.

**MECANISMO DE ACCION:** Es bacteriostático y bactericida, inhibe la síntesis de la pared celular.

**ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** No se absorbe en el intestino. Después de su aplicación intravascular e intravenosa se difunde bien hacia los líquidos y tejidos orgánicos. No atraviesa la barrera cerebral, excepto cuando las meninges están inflamadas. Se excreta por la orina en 40 a 50% durante las primeras 24 horas. Se prefiere la vía intravenosa.

**DOSIS:** En veterinaria no se ha empleado; consecuentemente se usaría previa prueba de sensibilidad bacteriológica.

### TIROTRICINA

Se obtiene de *Bacillus brevis*, microorganismo que produce dos compuestos: la gramicidina (20%) y la tirocidina (80%). La tirotricina es insoluble en agua pero libremente soluble en alcohol, además de resistente al autoclave.



**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** La gramicidina ataca gérmenes grampositivos, y la tirocidina, además de atacar a estos gérmenes, también ataca a los gramnegativos. Entre los más sensibles a la tirotricina se encuentran: Pneumococos, estreptococos, estafilococos, B. Diphtheriae.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Altera los mecanismos de alta energía de las células microbianas. Parece producir una estimulación transitoria en el consumo de oxígeno de *Staphylococcus aureus*.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** No se puede administrar por vía bucal ni parenteral. Sólo se usa para aplicación tópica en el tratamiento de úlceras, heridas abiertas y abscesos, pero debe evitarse su absorción sistémica. Se usa a concentraciones de 0.5 mg/ml o 0.5 mg/gramo. Su aplicación parenteral produce hemólisis grave. Evítese su aplicación directa sobre las mucosas nasales.

### **CICLOSERINA**

Antibiótico producido por *Streptomyces orchidaceus* y *Streptomyces garyphalus*. Su nombre químico es D-4-amino-3-isoxazolidona. La molécula de este antibiótico es pequeña y posee actividad antibacteriana contra un sinnúmero de gérmenes; entre los más sensibles se encuentran *Mycobacterium tuberculosis*, *Proteus sp.* *E. coli sp.*

**MECANISMO DE ACCION:** Por su semejanza química con la D-alanina posee la capacidad de competir por la enzima alanina-racemasa y la sintetasa, con lo que evita la formación de las unidades básicas de la pared celular bacteriana.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe bien en el intestino y se difunde hacia todos los tejidos orgánicos; atraviesa la barrera cerebral. La cicloserina sufre pocos cambios metabólicos en el organismo animal y se excreta sin modificación por la orina. Cuando se han administrado dosis mayores de un gramo por día causa serios trastornos nerviosos en el hombre: náuseas, cefalalgia, convulsiones epileptiformes y psicosis muy marcada. Los efectos tóxicos son reversibles.

**USOS:** Contra infecciones urinarias difíciles por *E. coli*.

### **VIRGINIAMICINA**

Es un antibiótico péptido obtenido de *Streptomyces virginiae*.

Es una mezcla natural de dos compuestos químicos la virginiamicina M1 y la Virginiamicina S1. Un peptolido y una lactona macrocíclica respectivamente. Entre estas dos se establece una sinergia bactericida. Penetra al través de la pared celular de las bacterias gram+ para conjugarse con unidades subribosomales, inhibiendo la formación de unidades peptídicas para la formación de proteínas, lo cual impide la multiplicación de la bacteria y su muerte. Ataca a gram positivos y *Mycoplasma*.

Los gérmenes más sensibles son los estafilococos, estreptococos, *Haemophilus* y meningococos. Cuando se administra en el alimento (5 g/ton) para cerdos promueve el crecimiento general y, en especial el del tejido muscular.

En aves de engorda es muy útil como profiláctico de la enteritis necrótica de 8 a 20 gramos por tonelada de alimento. No Medicar gallinas en producción

**DOSIS:** En cerdos, para controlar la disentería porcina, se proporciona de 25 a 50 g/ton de alimento, y cuando existe diarrea sanguinolenta de tipo infeccioso se puede incrementar hasta 100 g/ton de alimento.

Se utiliza como promotor de crecimiento en bovinos. En las dietas de finalización modula el pH ruminal aumentando la concentración de propionato, disminuyendo la incidencia de acidosis mejorando la utilización energética de la dieta. doi.org/10.1080/09712119.2014.978785

La dosis que se observa como útil es de 16.5 a 19.3 mg/kg para mejorar la utilización energética y también para disminuir acidosis.

Cuando se le combina con monensina permite el control de coccidiosis y se aprovecha el efecto del ionoforo sobre la disminución de la peristalsis y equilibrando la fauna ruminal.

Cuando se administra virginiamicina en temporadas de mucho pasto y de secas aumenta la ganancia de peso en bovinos con mayor eficiencia inclusive que los ionoforos.

En vacas lactantes aumenta la presencia de grasa en hasta un 0.15% lo que implica que la virginiamicina por se aumenta la producción lechera en ocasiones en hasta 0.6 kg/día ya se sola la virginamicina o combinada con monensina.

En vaquillas la virginiamicina aumentó la tasa de crecimiento y la conversión alimenticia en hasta un 5%.

En vacas hasta los 60 días pos parto la pérdida de peso fue significativamente menor cuando en la dieta recibían virginiamicina monensina. URI: <http://hdl.handle.net/2263/27404>

En dietas de engorda y finalización los rangos de dosis fue de 19.3 a 27.3 mg/kg para aumentar la ganancia de peso diario; y de 13.2 a 19.3 mg/kg para mejorar la conversión alimenticia y de 16.5 a 19.3 mg/kg para disminuir la incidencia de abscesos hepáticos. DOI: 10.2527/1995.7319

#### TOXICIDAD

Dosis hasta 20 veces mayores de la recomendada no produjo efectos tóxicos en diferentes especies animales.

#### ACIDO FUSÍDICO

Su estructura química es esteroides, encuentra aplicación especial contra estafilococos productores de penicilinas. Son resistentes los estreptococos, neumococos y bacterias gramnegativas. Entre los gérmenes sensibles están: estafilococos, Neisseria, Clostridia, Corynebacterium renale, algunas micobacterias

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Es muy similar al de la eritromicina y afecta a la síntesis proteica de los ribosomas bacterianos. Es bactericida en concentración terapéutica.

**ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** Se absorbe bien por vía bucal. Alcanza niveles plasmáticos máximos a las dos o cuatro horas. Se une a las proteínas del plasma casi en su totalidad, pero sin impedir su difusión tisular general, excepto al cerebro. Atraviesa con facilidad la barrera placentaria. El ácido fusídico es metabolizado por los tejidos orgánicos y en especial en el hígado; se excreta lentamente por bilis y las heces. En la orina no se excreta activamente.

El fusidato sodio se presenta en cápsulas de 250 Mg y en jarabes de 250mg/5 ml. El dietilaminofusidato se encuentra en forma de polvo, donde 580 Mg son equivalente a 500 MG de fusidato sódico; esta cantidad se disuelve primero en amortiguador de fosfato-citrato para después diluirse en 300 a 500 ml de solución salina normal estéril para aplicación intravenosa lenta.

**USOS:** Se combaten infecciones por estafilococos; su amplia difusión en todos los tejidos orgánicos lo hacen recomendable en el tratamiento de endocarditis, osteomielitis, bronquiectasias y abscesos profundos, donde el estafilococo sea el agente causal y sea resistente a la penicilina.

**SINERGIAS:** Cuando se combina el ácido fusídico con eritromicina o novobiocina se produce una sinergia antimicrobiana, Sin embargo, combinado con la penicilina se produce un efecto aditivo in vitro y antagónica in vivo. Se tienen noticias de observaciones similares al combinarse con cloxacilina y meticilina.

**CONTRAINDICACIONES:** El embriotropismo que posee la fusidina o ácido fusídico contraindica su uso en la preñez, sobre todo al inicio de esta. Tampoco se usará en caso de insuficiencia hepática, por ser en parte destruida y excretada por el hígado.

## **POLIMIXINAS**

### **POLIMIXINA Y COLISTINA**

Grupo de antibióticos producido por varias cepas de *Bacillus polymixa*<sup>38</sup>. Existen varios tipos de polimixinas que se designan según la siguiente nomenclatura: A, B, C, D, y E. Son útiles los tipos B y E. En América se le da uso preferentemente a la B, y en la Gran Bretaña a la E (**Colistin**). Estos antibióticos se deben utilizar con cuidado por ser polipéptidos y por tanto, potencialmente tóxicos. Son detergentes catiónicos. Se presentan en forma de escamas blancas o amarillentas solubles en agua y soluciones salinas a concentraciones no mayores de 25 mg/ml de agua. Son estables como sales ácidas durante largos periodos de tiempo, aun en solución. Los álcalis las destruyen con facilidad y la pureza de las preparaciones comerciales está limitada en un 65 a 75%. Donde 1 microgramo es igual a 10 unidades de polimixina.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Atacan principalmente a bacterias gramnegativas. En orden de importancia, su eficacia se refleja en las siguientes bacterias: *Aerobacter*, *Ebertella*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Brucella*, *Proteus*, *Neisseria*. Son bactericidas in vitro y no son afectadas por la presencia de suero, sangre ni pus. Son antagonizadas por los tensioactivos catiónicos. Cuando se administran por vía bucal pueden erradicar *Pseudomonas*, la cual se encuentra presente en una gran variedad de infecciones tisulares; tal parece que las polimixinas son uno de los antibióticos que más atacan a *Pseudomonas*. Su resistencia bacteriana ocurre muy poco, por lo cual se utilizan en combinación con otros antibióticos.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Son agentes tensioactivos catiónicos. Las polimixinas son absorbidas hacia el interior de la célula bacteriana donde se combinan con las estructuras causantes del mantenimiento del equilibrio osmótico; alteran la permeabilidad al permitir el escape de las purinas y pirimidinas y provocan lisis celular.

Este efecto es similar al que producen los detergentes catiónicos. Es posible que se unan a grupos polifosfato cerca de la superficie celular o en ella, pues se sabe de un antagonismo competitivo entre las polimixinas y los cationes de los detergentes de amonio cuaternario. La polimixina B posee acción sinérgica cuando se combina con antibióticos como la oxitetraciclina, cloranfenicol, carbenicilina, sulfametoxazol y tetraciclina. Las bacterias gram negativas son más sensibles a las polimixinas que las gram +.

**ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** Se absorbe lentamente por vía entérica, pero con rapidez por la vía intramuscular y producen concentraciones máximas en una o dos horas, y una concentración media en 12 horas o más. Su excreción es lenta por los riñones. **ADMINISTRACIÓN:** Tópicas en ungüentos (1 mg/gramo) y en soluciones estériles para aplicación oftálmica. La administración intramuscular es rara, pero útil en infecciones del conducto urinario por *Pseudomonas*; en estos casos la dosis recomendable es de 3 mg/kg. , pero es nefrotóxico y neurotóxico cuando se administra por inyección. Por vía bucal se ha utilizado la polimixina para disminuir la flora bacteriana antes de practicar intervenciones quirúrgicas del intestino.

**DOSIS:** Bucal en pequeñas especies, 6 a 7 mg/kg./día dividida en tres a cuatro dosis. Se usa la mitad de la dosis recomendada cuando se combina con neomicina o bacitracina.

**TOXICIDAD:** El uso sistémico de las polimixinas produce efectos nefrotóxicos, neurotóxicos y bloqueadores musculares, el colistin es menos tóxico que la polimixina B. El efecto de bloqueo neuromuscular no puede antagonizarse con neostigmina o con gluconato de calcio. En el perro, 1 a 3 mg/kg. deprimen la filtración glomerular y los síntomas neurotóxicos se revelan por el síntoma de ataxia. En el perro se han observado muertes por fallo respiratorio agudo después de recibir 8 mg/kg. IV.

#### **ADMINISTRACIÓN Y DOSIS:**

La polimixina B se puede administrar a razón de 2.5 mg/kg. a intervalos de 12 horas, su administración IV no es recomendable. Por vía oral se administran 5 mg/kg. cada 12 horas. El colistin metato 3 mg/kg. IM cada 12 horas. La polimixina B sulfato 2.5 mg/kg. Im cada 12 horas es recomendable en vacas afectadas con mastitis coliforme severa. La efectividad antimicrobiana se debe sobrepesar sobre la toxicidad del compuesto.

En VACAS son útiles para el tratamiento de la colibacilosis y salmonelosis de las becerras. Su uso en los casos de mastitis por coliformes parece beneficiarse por la posibilidad de inactivar a la endotoxina. En becerras con diarrea por coliformes son de elección la administración oral de polimixina B y el colistin. En los casos de salmonelosis la polimixina B se administra oral y parenteral y en ocasiones combinadas con trimetoprim-sulfas (sinergia). La aplicación intramamaria de polimixina produce niveles detectables por hasta 9 días. Y cuando la ubre está inflamada por infección por coliformes la polimixina B llega a dar concentraciones de hasta 2 mg/ml por 4 horas después de su aplicación IM de 5 mg/kg. En CERDOS las polimixinas son de elección para el tratamiento oral de diarreas neonatales producidas por coliformes, la dosis única recomendada son 5 a 10 mg/kg. En CABALLOS se recomiendan las

polimixinas para el tratamiento local de infecciones por *Klebsiella* o *P aeruginosa*. En el PERRO y el GATO las polimixinas se administran local en el ojo, oído y otras lesiones de la piel. Son de elección en las infecciones locales por *Pseudomonas*, para un efecto sinérgico se pueden combinar con EDTA o con clorhexidina.

## **COLISTINA**

La Polimixina B y la Colistina (llamada también Polimixina En o el antibiótico antiguo) son las únicas dos polimixinas utilizadas clínicamente, el metanosulfonato de Colistina (CMS) para uso parenteral y en terapia por aerosol; y la Colisitina Sulfato para uso oral y tópico. Sus características antibacterianas hacen de la Colistina especial y solo para utilizarla como último recurso. En muchos países su uso está prohibido pero en el nuestro y muchos otros se utiliza con frecuencia. En medicina veterinaria se usa de preferencia el sulfato de colistina.

Una unidad de Colistina se refiere a la concentración de colisitina que inhibe el crecimiento de *E.coli* 95 I.S.M en un mL de caldo a pH 7.2. A la Colistina base pura se le ha asignado una potencia de 1000ug de actividad por mg (miligramo), es decir 30.000UI/mg. La potencia teórica del sulfato de Colistina es de 800ug de actividad base por mg (24.000U.I./mg). (EMEA 2002). De acuerdo con Martindale, la potencia del Sulfato de Colistina no puede ser inferior a 19000UI/mg calculada con respecto a la sustancia seca.

La colistina no se absorbe por vía oral y para infecciones sistémicas se necesita aplicar parenteral.

El mecanismo de acción de la colisitina está relacionado con su capacidad de unión a los lipo sacáridos (LPS) lo que provoca desarreglos en la permeabilidad de la membrana y la muerte del microbio. En producción porcina se utiliza para problemas causados por *Escherichia coli* y debido a esto se utiliza como terapéutico, profiláctico e inclusive como promotor de crecimiento

La Colistina tiene un espectro reducido limitado a las bacterias Gram negativas; esto porque las bacterias Gram positivas no tienen polisacáridos (LPS) en su membrana lo que las hace resistentes a las polimixinas.

Inicialmente la Colistina se une a los LPS y en especial al lípido A, componente clave de los LPS, para esto por interacción electrostática entre los residuos de la Colistina y los grupos fosfato con carga negativa del lípido A que es el elemento clave que controla la permeabilidad de la bacteria. También la Colistina desplaza en forma competitiva los catines de calcio ( $Ca^{2+}$ ) y del magnesio ( $Mg^{2+}$ ) que estabilizan los LPS, provocando su desequilibrio.

La Colistina provoca un expansión de parte exterior de la membrana, insertandose en su terminal hidrofóbica de la cadena acil grasa del segmento D-Leu6-Leu7 en el exterior de la membrana celular.

Las acciones de la Colistina explican el porque hace sinergia con otros antibióticos, como son los antibióticos hidrofílicos como la rifampicina, vancomicina, meropenem,  $\beta$ -lactámicos, tigeciclina y gentamicina.

La Colistina destruye la integridad física de la bicapa fosfolípida del interior de la membrana adelgazándola y obstruyendo la interfase de las cabezas hidrofílicas de las cadenas acil grasas.

Los efectos de la Colistina dan lugar a la lisis intramembrana y los contenidos intracelulares se escapan produciendo la muerte de la bacteria. Después de la administración oral se ha reportado que las concentraciones de Colistina son muy bajas en la circulación de los porcinos lo que permite respaldar el tiempo de retiro cuando se administra por vía oral. La EMEA ha establecido que los MRLs en porcinos es de 150, 150, 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en músculo, hígado, grasa y riñón respectivamente.

En cerdos Colistina se recomienda para el tratamiento de infecciones digestivas causadas por Enterobacterias sobre todo E. coli. En el destete también es útil, y además en forma no recetada también se usa para enfermedades respiratorias. Por lo general en porcinos intensivos la forma de administración es oral.

En infecciones respiratorias caninas se ha utilizado en dosis únicas de 150 mg en perros cuyo peso fluctue entre 18 a 25 kg

En conejos con diarrea por E. coli la colistina es de elección, sin afectar las poblaciones de lactobacilos a nivel ileal y cecal. Dosificando a razón de 60 a 80 ppm durante 5 a 7 días y con cero días de retiro.

### **TERAPIA COMBINADA CON COLISTINA**

Se ha combinado con eficiencia con  $\beta$ -lactámicos, ampicilina, novobiocina, ácido fusídico eritromicina, sulfas, trimetoprim y amoxicilina. A estas combinaciones se les ha adicionado sulfato de Zinc (ZnO) añadido además de bacitracina y oxitetraciclina disminuye la cantidad de genes tet en muestras fecales en destetados. Muy útil también en casos de síntomas de artritis sola o con meningitis en el síndrome postdestete

Colistina con amoxicilina establecen una sinergia positiva contra E. coli de origen aviar sin antagonizarse.

Colistina con flavomicina en pollos de engorda como promotor de crecimiento

Colistina con tilosina como aditivos alimenticios en diarreas de lechones

Colistina con fosfomicina ha dado buenos resultados en humanos con tratamientos de 7 a 14 días

The combination of FM (8 g every 8 h) plus AMK (15 mg/kg once-daily) and FM (8 g every 8 h) plus COL (75,000 IU/kg every 12 h) were effective at maximizing bacterial killing and suppressing emergence of resistance.

## RESIDUOS

En cerdos, alimentados con alimento con Colistina equivalente a 100.000UI/Kg (3.33mg) de Colistina al día, por 7 días consecutivos, no se encontraron residuos, y los tejidos comestibles, al analizarlos estuvieron por debajo del límite de cuantificación. En otro estudio, con una dosis mayor, 114.000UI/Kg, por 15 días consecutivos, mostraron resultados similares.

En pollos con dosis de 100.000 UI/Kg, por 5 días, en el alimento no se encontraron concentraciones detectables en los tejidos. Similares resultados se observaron con 114.000UI/Kg por 15 días.

Residuos en huevos, no se detectan en aves ponedoras, suministrando el antibiótico en el agua de bebida. Se encuentran residuos en huevos, cuando el antibiótico es administrado por aplicación intramuscular.

En aves, a las que les administro Colistina a razón de 114.000 UI/Kg por 15 días y cuyos huevos se recogieron y analizaron, hasta por 10 días después de finalizado el tratamiento, los mismos no mostraron concentraciones detectables de Colistina.

## DOSIS

Las dosis varían entre los productos y las especies pero generalmente la dosis diaria recomendada de sulfato de Colistina es de 75.000UI/Kg en aves y de 100.000UI/Kg en cerdos, terneros y conejos. (Frielander I & Arnold d, 2006); estas dosis corresponden a un promedio de 3.75-5 mg/kg de peso vivo.

La Colistina puede ser administrada en la leche, en el agua, en el alimento o en inyección. Generalmente en el agua es administrada a razón de 25-50 mg/litro.

En el alimento la dosis recomendada varía entre 100 a 200 ppm. A través del alimento la Colistina se usa en el control y tratamiento de afecciones entéricas a razón de 80-100p.p.m (80-100 gramos/tonelada) por periodos de 1 semana.

En casos agudos, y a criterio del M.V, se puede utilizar 200ppm por los mismos 7 días.

## Usos

La colistina es usada para el control y tratamiento de enfermedades, especialmente a nivel gastrointestinal, producidos por las bacterias gram negativas, especialmente E. Coli y Salmonella (EMEA 2002)

En los seres humanos la Colistina se usa para el tratamiento de Pseudomona aeruginosa

## **VANCOMICINA Y TEICOPLANINA**

Antibióticos glicopeptidos producido por el *Streptomyces orientalis*. Su sal clorhidrato de vancomicina es un polvo blanco, soluble en agua a m s de 100 mg/ml. Es estable a su actividad encuentra su punto óptimo a pH 6.5.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Ataca a bacterias grampositivas; las más sensibles son: estreptococos, estafilococos, diplococos, Neisseria, Clostridium, Corynebacterium. Es bactericida

**MECANISMO DE ACCION:** Inhibe la síntesis de la pared celular microbiana al unirse a la D-alanil D-alanina terminal del dipéptido muramil. También lesiona a los protoplastos produciendo una lesión de sus membranas citoplásmicas. Por lo general su efecto es bactericida. **RESISTENCIA:** Son pocas las bacterias que se vuelven resistentes.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** No se absorbe por el tubo digestivo, y al aplicarla por vía intramuscular produce un dolor intenso en el sitio de inyección, por lo cual se prefiere la inyección intravenosa. En el hombre, una dosis intravenosa de 1 a 2 g produce concentraciones de 25 a 40 microgramos por ml a las 2 horas; a las 24 horas todavía se detecta poder antibacteriano en la sangre. Dosis repetidas producen acumulación. Su unión a las proteínas plasmáticas es muy baja (10%). Casi el 80% de una dosis se excreta por el riñón y otra pequeña porción se excreta por la bilis. En condiciones normales no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero en presencia de inflamación atraviesa con facilidad las meninges. En veterinaria la vancomicina no se utilizó debido a su costo y a la necesidad de una administración continua IV, pero la formulación de la **teicoplanina** con actividad mejorada y aplicable IM además de una vida media prolongada permite contemplarla para aplicación veterinaria. **PREPARADOS:** Se presenta en forma de vancomicina estéril para administración intravenosa. **DOSIS:** En el perro, 20 mg/kg. cada 6 horas. Se debe usar la vancomicina después de probar la eficacia por medio de un antibiograma.

## **TEICOPLANINA**

Similar en estructura a la vancomicina, su espectro antimicrobiana es un poco mejor que el de la vancomicina sobre las bacterias gram positivas. Se produce poca resistencia a la teicoplanina. No se absorbe por vía oral, pero por vía IM su absorción es excelente con distribución amplia en líquidos y tejidos. Después de administrarla por vía IV presenta una vida media de 45 a 70 horas en humanos. Su eliminación es totalmente renal. Es sinérgica con aminoglucósidos y el imipenem.

## **MUPIROCIN**

Ácido pseudomónico de nueva creación, aislado de *Pseudomona fluorescens*. En las bacterias inhibe a la isoleucil RNAt sintetasa, evitando la incorporación de la isoleucina en las cadenas de proteínas deteniendo su fabricación. Es muy activo contra estreptococos y estafilococos pero poco activos contra otras activas. Produce un efecto bactericida lento. Se recomienda para aplicación en la piel con infecciones de estafilococos y estafilococos, la piel no debe tener soluciones de continuidad. Se inactiva con los líquidos orgánicos, pus y secreciones mucosas. También se recomienda para prevenir la infección secundaria en quemaduras, úlceras y otras heridas. Para evitar resistencia bacteriana no se administre por mas de diez días.



**BACITRACINA**

Es antibiótico polipeptido producido por *Bacillus subtilis*, cepa Tracy I, de la cual se obtienen la bacitracina A, B, C y F. Es un ácido orgánico polipeptido. La bacitracina A es la más usada en terapéutica. Es un polvo amarillo higroscópico e hidrosoluble, ligeramente oscuro. Estable a pH de 5 a 7 a la temperatura del refrigerador. A temperatura ambiente pierde su actividad en dos semanas o menos. La bacitracina zinc es insoluble en agua. El jugo gástrico no la destruye, es inestable en ungüentos elaborados a base de sustancias miscibles en agua, pero estable en los que se fabrican a base de vaselinas. Los agentes oxidantes la neutralizan. Una unidad de bacitracina equivale a 26 microgramos del medicamento estándar, y cada miligramo de antibiótico debe poseer no menos de 40 unidades. Excepto cuando viene en forma de ungüentos o pastillas, posee no menos de 30 unidades por miligramo ni menos de 50 unidades cuando sea de uso parenteral.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Es muy similar al de la penicilina. Son susceptibles a la bacitracina los siguientes gérmenes: estafilococos, estreptococos, *Diplococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*, *neisseria*, *Clostridium*, *Haemophilus*. Entre los menos sensibles se encuentran los *Actinomyces* y *Fusobacterium*.

**MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA:** Parece actuar como agente quelante además de producir la acumulación de nucleótidos precursores de la formación de la pared celular bacteriana. La bacitracina inhibe la unión de la penicilina con las bacterias. Algunas cepas de estafilococos son resistentes incluso sin haber tenido previo contacto con este antibiótico.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** No se absorbe por el intestino, ni se difunde cuando se deposita en las cavidades articulares y pleural. Después de su aplicación intramuscular se absorbe rápidamente; debido a su excreción lenta por filtración glomerular, los niveles sanguíneos, de antibiótico se mantienen constantes hasta por 12 horas después de su administración. Es nefrotóxico.

**PREPARADOS:** La bacitracina se presenta en forma de ungüentos para aplicación oftálmica y cutánea. En algunos casos viene combinada con neomicina, polimixina o ambas, además de cortisona. No aplicar por vía intravenosa, tampoco por vía parenteral, sólo en casos muy excepcionales. Se ha utilizado indebidamente como promotor de crecimiento en las mezclas alimenticias de cerdos y aves, a razón de 1 a 1000 gramos por tonelada de alimento. En cirugía ósea séptica se instila directamente al hueso, combinado con otro agente quimioterapéutico general. También se ha utilizado para medicación de grupo en el agua de bebida en cerdos.

**NOVOBIOCINA (ESTREPTONEVICINA, CARDELMICINA, BIOTEXIN)**

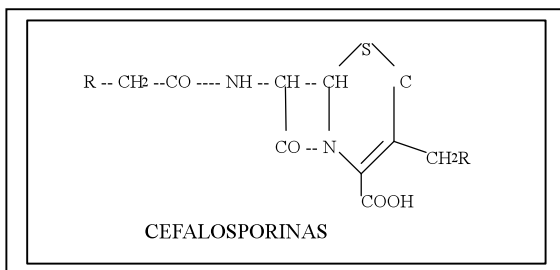
Producida por *Streptomyces niveus* y *Sphaeroides*; ataca a gérmenes grampositivos, especialmente a *Streptococcus*, grupo A y Viridians. También ataca a algunos gérmenes gramnegativos como *Proteus*, *Salmonella*, *Pasteurella* y *Klebsiella*. Se menciona también que ataca a *Leptospira canina* y *coccidias caninas*.

**MECANISMO DE ACCION:** Parece que actúa de diferentes maneras produciendo un efecto bactericida, inhibe el DNA giraba bacteriana, interfiriendo con la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos, y también interfiere con la síntesis de la pared celular. Su actividad aumenta cuando el medio es alcalino

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe bien por el intestino; alcanza concentraciones máximas en dos horas y mantiene niveles constantes hasta por ocho horas. Se difunde bien hacia los líquidos tejidos y su concentración es regular en los líquidos sinovial, pleural y ascítico. No atraviesa la barrera cerebral. Se concentra en el hígado.

**USOS:** En el tratamiento de mastitis se combina con penicilina. En combinación con novobiocina y tetraciclina se aplica a pequeñas especies. En el perro se puede utilizar para el tratamiento de la leptospirosis. En pavos se utiliza para controlar cólera, en mezclas alimenticias, en proporción de 250 a 300 gramos por tonelada, o en el agua de bebida, a razón de 1 g por cada 4 litros. En gallinas y pavos se utiliza en dosis similares para tratar la sinovitis o pechuga ulcerosa.

### CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS



La evolución de este grupo generó mas de 20 cefalosporinas y 2 antibióticos químicamente afines. Las cefalosporinas poseen un anillo betalactámico esencial, productor del efecto antimicrobiano. Su núcleo químico básico es el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), derivado de la cefalosporina C, resultante de la

fermentación del *Cephalosporium acremonium* a estas se les llama las verdaderas cefalosporinas. Su estructura química consta de un anillo dihidrotiazina y otro betalactámico, que lo hace resistente a las penicilinasas producidas por estafilococos.

Las **cefamicinas**, antibióticos afines a la cefalosporina C, difieren de ésta sólo por tener un grupo 7 alfa-metoxi en R3, manipulación química que permite mayor estabilidad a algunas betalactamasas. Entre éstos destaca el **cefoxitin** que deriva de la **cefamicina C**, la cual a su vez se obtiene del *Streptomyces lactamdurans*. El **moxalactám** es otro antibiótico betalactámico que se vincula con las cefalosporinas. Presenta un anillo dihidro-oxazine que reemplaza al dihidrotiazine de cefalosporinas y cefamicinas. En consecuencia no es una penicilina ni una cefalosporina, ni tampoco un cefamicina, pero sí un antibiótico totalmente sintético.

**MECANISMO DE ACCION:** Estos antibióticos se unen a las proteínas conjugadoras de penicilinas (PCP), localizadas debajo de las paredes celulares bacterianas susceptibles; por consecuencia inhiben la fase tercera (final) de la formación de la pared celular bacteriana. Las cefalosporinas de la 1ª. generación tiene afinidad específica para las PCP de estafilococos; las PCP de las de 3ª generación, para las de enterobacterias.

En la clasificación más reciente existen cinco grupos de cefalosporinas:

1. Activas por vía oral: de buena actividad contra gram +, actividad moderada contra gram -, y no contra pseudomona. Incluyen al cefaclor, cefadroxil, cefadrine, cefalexina y a la cefaloglicina.

2. Parenterales I: muy activas contra gram +, moderado contra gram – capaces de producir  $\beta$ -lactamasa transferible, no contra pseudomona. Incluyen a cefacetrile, cefapirin, cefaloridine, cefalotin y cefazolin.

3. Parenteral II: muy activas contra las enterobactereaceae, incluyen a cefamandole, cefmenoxime, cefotaxime, defotiam, deftiofur y defuroxime y a cefotriaxine de vida media prolongada.

4. Parenteral III: muy activas contra pseudomona y afines, incluyen a cefsulodin, ceftazidime y a cefaperazone de excreción biliar.

4. Parenteral IV o cefamicinas: muy estables a las  $\beta$ -lactamasas y sobre todo muy activas contra bacteroides. Incluyen al cefoxitin, sobre todo contra B fragilis; lactamoxef o moxalactam, cefmetazole y al cefotetam de vida media prolongada

**RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A PENICILINASA Y CEFALOSPORINASA:** La resistencia bacteriana a las cefalosporinas puede hacerse patente de la siguiente manera: 1. Inactivación por betalactamasas bacterianas. 2. Alteración en la permeabilidad celular bacteriana que impide el paso de cefalosporinas a su sitio receptor. 3. Alteración estructural de PCP, que impide la conjugación de cefalosporina. Clínicamente los puntos dos y tres se consideran los más importantes. Hay enzimas betalactamasas que de preferencia se unen a penicilinas o cefalosporinas. Estas pueden ser mediadas. 4. Se ha observado también resistencia a cefalosporinas mediadas por plásmidos.

### CEFALOSPORINAS ORALES

**Cefalexim monohidrato:** Ataca la mayor parte de bacterias grampositivas y muchas bacterias anaerobias, pero no es muy activa contra Haemophilus influenzae. No es un antibiótico de primera elección. Sólo se recomienda en infecciones moderadas, o como sustituto de penicilina en pacientes sensibles. Pero se prefiere la eritromicina. Por vía oral suele producir trastornos gastrointestinales e hipersensibilidad. Es estable en el medio ácido estomacal y se absorbe bien. Su unión a las proteínas plasmáticas es bajo (10-15%); tampoco atraviesa la barrera cerebral. Se ha utilizado en perros, gatos, caballos y aves. En los humanos la dosificación produce una absorción completa. Cuando se administró a perros y gatos se observó que se producían concentraciones máximas de 18.6 mcg/ml 1.8 horas después de una dosis oral de 12.7 mg/kg. en perros; y de 18.7 mcg/ml 2.6 horas después de una dosis oral de 22.9 mg/kg. en gatos. Las vidas medias del cefalexina en ambas especies fueron de 1 a 2 horas. **EFFECTOS ADVERSOS:** En perros se ha observado salivación, taquipnea y excitabilidad. En gatos se ha observado vómito y fiebre. **DOSIS:** PERRO Y GATO 22 mg/kg. cada 8 horas. CABALLOS 25 mg/kg. oral cada 6 horas. AVES 35 a 50 mg oral cuatro veces al día.

**Cefradine:** Administrable oral y parenteralmente. Sus propiedades y acciones son similares al cefalexim. En beceras se recomienda 7 mg/kg. oral cada 12 horas

**Cefadroxil:** Similar a cefalexim pero de eliminación más prolongada. Se utiliza para el tratamiento de las infecciones de tejidos blandos, de la piel y del tracto genitourinario en perros. También se ha utilizado en gatos. Se absorbe bien cuando se administra por la vía oral con o sin presencia de alimentos. Cuando se administra una dosis oral de 22 mg/kg. , se obtiene niveles sanguíneos máximos de 18.6 mcg/ml una a dos

horas después de la dosis. Solo el 20% del antibiótico se une a las proteínas plasmáticas del perro. Se excreta por vía urinaria con una vida media de 2 horas. Mas del 50% de una dosis administrada por la vía oral se puede recuperar en la orina en un período de 24 horas. En los gatos se ha observado que la vida media es de 3 horas. En los caballos se ha observado que la absorción de una dosis oral es poco confiable y errática. En los potros se observó que la biodisponibilidad después de una dosis oral presentaba rangos de 36 a 99.8%, con una media de 58.2% y con una vida media de 3.75 horas. **DOSIS:** PERROS Y GATOS 22 mg/kg. oral cada 12 horas. BECERRAS: 35 mg/kg. oral cada 12 horas

**Cefaclor:** Se parece al cefalexim, pero más activa contra *Haemophilus influenzae*. No es un medicamento de elección contra infecciones por gérmenes sensibles. No obstante se emplea en otitis media y sinusitis producidas por *Haemophilus* y *Branhamella catarrhalis*, que resisten a la amoxicilina, el antibiótico de elección. Dosis: en becerras 3.5 mg/kg. oral cada 12 horas.

**CEFALOSPORINAS GRUPO I PARENTERAL:** cefacetile, cefapirina, cefaloridine, cefradine, cefalotina y cefazolin. Con características muy parecidas a las del grupo oral, son muy activas contra bacterias gram negativas, incluyendo a *S aureus* productor de penicilinas. Su actividad es moderada contra gram negativos productores de  $\beta$ -lactamasa no transferible como las enterobactereaceae y otros gram negativos. No ataca a *Enterobacter sp.* *Serratia sp.* , es posible que se presente resistencia adquirida en las gran negativas, pero poco usual en gram +. Se absorben rápido cuando se administran por vía intramuscular o subcutánea con buena biodisponibilidad. Su distribución es amplia en los líquidos extracelulares pero atraviesan con dificultad las membranas biológicas, no adquieren concentraciones de significancia en la ubre. Y asimismo no se hacen presentes en el líquido cerebrospinal. La vida media de estas cefalosporinas es menor de 1 hora. **DOSIS:** en perros y gatos cefalexina 10 – 14 mg/kg. cada 12 horas, la primera dosis parenteral y las dosis subsecuentes se administran por vía oral. Cefalotina 20 – 30 mg/kg. cada 6 – 8 horas muy dolorosa su aplicación intramuscular solo se recomienda la aplicación intravenosa. Cefazolin 15 – 30 mg/kg. cada 12 horas im o i.v. En caballos cefapirin 20 mg/kg. cada 8 horas muy útil contra *S aureus*. Cefazolin 15 – 20 mg/kg. cada 8 horas y cefalexina 10 mg/kg. cada 8 a 12 horas. En vacas este grupo de cefalosporinas son muy utilizadas para aplicación intramamaria ya sea para la prevención o para el tratamiento de la mastitis.

**GRUPO II DE CEFALOSPORINAS PARENTERALES:** cefamandole, cefmenoxime, cefotaxime, cefotiam, ceftriaxone, ceftiofur, cefuroxime. Muy activas contra estreptococos, no contra enterococos. Atacan a *E coli*, *Klebsiella* y a *Salmonella*. **Cefotaxime** ataca a *Proteus*. Estas cefalosporinas no se absorben por vía oral. Pero se absorben bien por vía intramuscular o subcutánea sus concentraciones máximas se alcanzan en 30 minutos a una hora. La única de vida media prolongada es el ceftriaxone que permite dosificar con una sola dosis por día. Hacen sinergia con los aminoglucósidos. El **cefotaxime** se ha combinado con Quinolonas, esta combinación permite que la cefalosporina se conjuga con proteínas conjugadoras de penicilina, para después liberar la quinolona que interfiere con la síntesis de DNA. La liberación de la quinolona depende de la actividad bacteriana, de esta manera se asegura que el

blanco primario de la quinolona es la bacteria reduciendo su toxicidad hacia el paciente. **DOSIS:** Con una base empírica en perros y gatos se recomienda el cefotaxime im a 20 – 40 mg/kg. cada 8 horas o subcutánea 50 mg/kg. cada 12 horas. El cefamandole a 10 – 30 mg/kg. cada 8 horas. En vacas el ceftiofur a 1 mg/kg. cada 24 horas. En cabras el cefotaxime a 50 mg/kg. cada 12 horas. En caballos el cefotaxime a 20 mg/kg. cada 8 horas. El ceftriaxone se debe evitar usarlo en caballos por su excreción biliar. En caballos el cefotaxime se ha utilizado en el tratamiento contra la septicemia neonatal y la meningitis producida por *Acinetobacter* sp. , *Enterobacter* sp. , y *P aeruginosa*. En cerdos experimentalmente se ha utilizado con éxito en contra de colibacilosis utilizando dosis orales únicas de 10 mg/kg.

**GRUPO III DE CEFALOSPORINAS PARENTERALES:** cefoperazone, cefsulodin, ceftazidime. Son en especial activas contra *P aeruginosa*. Su farmacocinética es muy parecida a la del grupo anterior. Cefoperazone es eliminada por vía hepática provocando trastornos gastrointestinales. No se debe utilizar en caballos y en especies herbívoras con tracto posterior similar al equino. **DOSIS:** Sin respaldo científico se recomiendan en el perro y gato a 30 mg/kg. cada 5 a 8 horas. En vacas aunque no está aprobado su uso se dosifica cefoperazone a 30 mg/kg. cada 6 a 8 horas y el ceftazidime a 20 – 40 mg/kg. cada 12 a 24 horas. En vacas se recomienda en casos de mastitis por coliformes.

**GRUPO IV DE CEFALOSPORINAS PARENTERALES:** CEFAMICINAS: cefoxitin, lactamoxef (moxalactam), cefmetazole, cefotetan. Estas son producidas por *Streptomyces*. Presentan un grupo metoxy en la posición 7 del núcleo cefalosporina. Son muy estables a las  $\beta$ -lactamasas. Con excepción del lactamoxef, no son activas contra *P aeruginosa*. El **cefoxitin** no se absorbe por vía oral y se excreta por vía renal. Con una vida media de 1 hora en vacas y caballos. Existe una información en la cual una de seis yeguas que recibieron cefoxitin IM desarrollaron una laminitis aguda. El cefoxitin se debe administrar por vía IV porque cuando se aplica por la vía IM produce mucho dolor. El **cefotetan** y el **cefmetazole** son muy activas contra bacterias gram negativas pero no atacan a *P aeruginosa*. En el hombre presentan una vida media de tres horas que obliga a una administración cada 12 horas. El cefmetazole es más activo contra enterobacteriaceae. El **lactamoxef** (moxalactam) es una oxa- $\beta$  lactam, su actividad es amplia contra enterobacterias. Su excreción por bilis lo contraindica en especies con tractos digestivos parecidos a los de los caballos. En perro y gato se ha dosificado a razón de 50 mg/kg. IM, IV cada 6 a 8 horas. En bovinos se ha utilizado en dosis de 20 mg/kg. cada 8 a 12 horas por vías IM e IV.

### CEFIDEROCOL

Una cefalosporina de novo síntesis del grupo de los cideforos, contra bacterias gram negativas y cepas resistentes al carbapenem, muy similar a la ceftazidima y al cefepima, lo que le permite al cefiderocol resistir la hidrólisis por las beta lactamasas que producen las bacterias. En las bacterias se conjuga con el fierro, el cual se transporta en forma activa unido al cefiderocol.

Su uso se aprobó por la FDA en noviembre 14 de 2019. El cefiderocol actúa para producir una inhibición a nivel de los canales porinos inhibiendo la síntesis de PBP en la membrana celular. Se recomienda para el tratamiento de infecciones del tracto urinario como la pielonefritis contra bacterias como *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,

*P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii* complex, *Enterobacter cloacae* complex, *Morganella morganii*, y *Serratia marcescens* (con bacteremia presente).

El cifiderocol tiene la posibilidad de resistir los 3 mecanismos de resistencia bacteriana.

## ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS AFINES E INHIBIDORES DE $\beta$ -LACTAMASAS

**INHIBIDORES DE  $\beta$ -LACTAMASAS:** Estas sustancias tienen la capacidad de conjugarse con las  $\beta$ -lactamasas producidas por las bacterias para inactivar a los antibióticos de estructura  $\beta$ -lactámica. Los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas son muy activos contra  $\beta$ -lactamasas codificadas por plásmidos, esta propiedad también incluye a las enzimas que hidrolizan al ceftazisime y al cefotaxime. No actúan en contra de las  $\beta$ -lactamasas cromosómicas tipo I producidas por bacterias gram negativas en contra de las cefalosporinas Parenterales. El **ácido clavulánico** producido por *Streptomyces clavuligerus*, tiene la propiedad de unirse en forma irreversible con las  $\beta$ -lactamasas producidas por una gran variedad de bacterias gram + y negativas. Se absorbe bien cuando se administra por la vía oral y parenteral. Se ha combinado con varios antibióticos para aumentar su eficiencia entre estos se mencionan: amoxicilina, ticarcilina, ampicilina, cefoperazone. El **sulbactam** es otro inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas parecido en su estructura al ácido clavulánico. Se puede administrar por vía oral y parenteral combinado con un antibiótico  $\beta$ -lactámico. Combinado con ampicilina presenta buena actividad contra cocos gram + y negativos no activo contra *Pseudomonas*. El **tazobactam** es otro inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas derivado de la sulfona del ácido penicilánico, es activo contra  $\beta$ -lactamasas mediadas por plásmidos, se le ha combinado con la piperacilina, pero la combinación no actúa contra *P. aeruginosa*. El **aztreonam** es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas con menor espectro pero presenta buena actividad antibacteriana

**IMIPENEM:** El imipenem deriva de tienamicina aislada del *Streptomyces cattleya*, que agrupa una clase nueva de antibióticos betalactámicos o carbapenems. Su espectro es más amplio comparado con los demás antibióticos betalactámicos. Una dihidropeptidasa-1, presente en el borde veloso de las células tubulares proximales de la nefrona, lo inactiva rápidamente. De ahí su baja concentración en la orina y su combinación con el cilastatin, un inhibidor de dihidropeptidasa-1 en proporción de 1:1. Inhibe la formación de la pared celular bacteriana al conjugarse con proteínas conjugadoras de penicilina (PCP); sobre todo con PCP-2 de bacilos gramnegativos aerobios, además inhibe a la PCP-1. Se asimila con facilidad y es muy estable a enzimas producidas por la mayor parte de especies bacterianas. Es muy activo contra la mayor parte de bacterias grampositivas, gram negativas aeróbicas, y gramnegativas anaerobias, incluyendo *Bacteroides fragilis* y el *Mycobacterium avium-intracellulare*. No se absorbe por vía oral. Se administra por vía parenteral. Se conjuga a las proteínas plasmáticas en 20%. Se distribuye por todos los líquidos y tejidos y al cerebro en estados inflamatorio.

**AZTREONAM:** Es el primero de los Monobactams, nueva generación de antibióticos betalactámicos que contienen ácido 3-amino-mono-bactámico. Es totalmente sintético, inhibe la formación de la pared celular. Atraviesa con facilidad las barreras externas de la membrana celular bacteriana cuando se une fuerte con PCP-3; luego, provoca filamentación de la bacteria, inhibición de la división celular y muerte bacteriana. Su espectro es reducido, sólo ataca bacterias gramnegativas aeróbicas. No se absorbe por vía oral y se administra por vía intramuscular o intravenosa. Se conjuga en 56% a proteínas plasmáticas. Llega a la mayor parte de líquidos y tejidos y se concentra en cantidades mayores a las plasmáticas en el líquido cefalorraquídeo, sobre todo con inflamación. DOSIS: En seres humanos intramuscular, de 1 a 8 gramos por día dividido en dosis cada 6 a 12 horas. Otra alternativa es administrar un gramo cada 12 horas en infecciones severas; en peligro de muerte por infección se aumenta a 2 gramos cada seis horas.

### **LINCOSAMIDAS**

Este grupo incluye a la lincomicina, producida por *Streptomyces lincolnensis*, y la clindamicina, su derivado semisintético.

### **LINCOMICINA**

También lo produce el *Streptomyces lincolnensis*. Es hidrosoluble y estable en ácidos. La sal comercial es el monohidrato clorhidrato, tiene poco olor y un pKa de 7.6. La solución inyectable tiene un pH de 3 a 5.5 presentando un color ligeramente amarillo.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Actúa in vitro en contra de *Diplococcus*, *Bacillus antracis*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* y *Staphylococcus*. Es efectivo contra *Mycoplasma*, *Erysepelotrix*, *Clostridium perfringes* y tetani. Puede atacar a *Fusobacterium*, *Peptoestreptococos*, *Actinomices* y *Peptococos*.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Parecido al de la clindamicina, se une a la unidad ribosómica 50S y suprime la formación de proteínas bacterianas. Quizás inhiba el alargamiento de la cadena peptídica. Es primariamente bacteriostático pero puede ser bactericida dependiendo de la concentración. **RESISTENCIA:** Es fácil de producir y presenta resistencia cruzada con la eritromicina y sus congéneres.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** En el intestino se absorbe en parte, pero la clindamicina se absorbe con mas rapidez, la clindamicina es derivado sintético de la lincomicina. La aplicación intramuscular produce concentraciones máximas en 30 minutos y su actividad dura de seis a ocho horas. Se distribuye bien en todos los tejidos, incluso en la glándula mamaria y placenta. No atraviesa la barrera cerebral; en estados inflamatorios (meningitis) alcanza una concentración de 40% relacionada con la concentración plasmática, con duración de seis a ocho horas. En el perro, las principales vías de excreción de una dosis oral de lincomicina y lindamicina son bilis (77%) y orina (14%). Penetra el tejido óseo, lo que lo transforma en el de elección en casos de osteomielitis. Debido a su muy baja toxicidad, se tolera bien la administración continua de 300 mg/kg./día durante varios meses. La lincomicina puede pasar sin sufrir cambio alguno al través de la bilis y de las heces.. En porcinos una dosis oral presenta una excreción de 11 a 21 % en la orina. En aves medicadas por 7 dias con lincomicina mostraron que las excretas contenían hasta 80% de lincomicina

**PREPARADOS:** El clorhidrato de lincomicina, en pastillas, jarabe o solución inyectable se llama lincocin.

**USOS:** Se emplea como coadyuvante contra la micoplasmosis aviaria. En pollo de engorda se ha utilizado para mejorar ganancia de peso y para el tratamiento de la necrosis entérica. En aves de engorda, suspender su medicación 48 horas antes que se sacrifiquen; tampoco se usa en gallinas ponedoras.

### **COMO PROMOTOR DE CRECIMIENTO**

A pesar que no se observó actividad microbiológica en sangre cuando se medicaban gallinas por medio de agua de bebida, usando lincomicina o lincomicina espectinomina, estos antibióticos fueron efectivos para aves experimentalmente infectados con colibacilosis. Efecto que puede ser causado por un metabolito o por un producto de degradación de la espectinomina, el cual llega hasta el sitio de la infección en el tracto respiratorio interfiriendo con la capacidad de adherencia de las bacterias. <https://doi.org/10.1080/01652176.1988.9694170>

La lincomicina se ha utilizado combinada con espectinomina para actuar como uno solo en algunas premezclas anti infecciosas y promotoras de crecimiento.

**LINCOMICINA-ESP** En porcino y aves existen tres presentaciones farmacéuticas para administración oral combinando la lincomicina con la espectinomina. En premezclas para añadir al alimento, en polvo para administras con el alimento y en polvos para mezclar en el agua de bebida en porcinos y aves (EMEA/V/A/088)1) con concentraciones de 222 mg de lincomicina y 444.7 mg de espectinomina/g.

#### **Porcinos**

Utilizado en el tratamiento y metafilaxis de la enteropatía proliferativa porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracelularis* y asociada con patógenos entéricos (*Escherichia coli*) cuando son susceptibles a la lincomicina-espectinomina

La presencia de esta enfermedad en el grupo debe comprobarse antes de utilizar esta combinación.

#### **Aves**

La combinación se utiliza para el tratamiento y la metafilaxis de la enfermedad crónica respiratoria (CRD) causada por *Mycoplasma gallisepticum* susceptibles a lincomicina espectinomina cuando la mortalidad es baja en la parvada. Es obligado comprobar la presencia del padecimiento para utilizar esta combinación.

#### **DOSIS:**

Porcinos: 3.33 mg lincomicina y 6.67 mg espectinomina/kg peso vivo/día, por 7 días.

Gallinas: 16.65 mg lincomicina y 33.35 mg espectinomina/kg peso vivo/día, por 7 días.**ECTINOMICINA**



**REACCIONES ADVERSAS:** Se considera que las lincosamidas deben contraindicarse en conejos, hámsters, cuyos, caballos y ruminantes porque desarrollan problemas gastrointestinales severos, y puede llegar a la muerte. En el perro y el gato se ha observado que después de la administración de lincosamida se precipita una gastroenteritis, dando lugar a vómito, a veces diarrea sanguinolenta en perros. Cuando se administra intramuscular produce dolor en la inyección, y se ha reportado casos de hipotensión y paro respiratoria después de su administración intravenosa.

**INTERACCIONES:** El caolín disminuye la absorción de la lincomicina hasta en un 90%. La lincomicina posee capacidad de bloqueo neuromuscular propia y por tal motivo se debe utilizar con cuidado cuando el paciente esté o vaya a recibir un relajante muscular.

**DOSIS LINCOMICINA:** PERROS, En el perro y el gato, 20 mg/kg. cada 12 horas por vía oral; por vía intramuscular y subcutánea, 20 mg/kg. una vez al día. PORCINOS, Se recomienda una dosis de 4 a 10 mg/kg. por vía intramuscular cada 24 horas. En aves 2 g / Ton en el alimento.

### **CLINDAMICINA HCL, PALMITATO HCL, FOSFATO**

Muy efectivo contra bacterias anaerobias incluyendo a *Bacteroides spp.* Es un derivado semisintético de la lincomicina, más potente que ésta, tiene un pKa de 7.45 y la solución inyectable tiene un pH de 5.5 a 7. Se administra por vía oral y parenteral. Este derivado se asemeja a la eritromicina por su actividad contra estreptococos; también actúa contra *Staphylococcus aureus* y *Corynebacterium*. Asimismo se ha observado que ataca a *Toxoplasma*. Puede presentarse un efecto antagónico con eritromicina. Cuando se hidrolizan in vivo las sales palmitato y fosfato, liberan a la clindamicina. Se distribuyen ampliamente en líquidos y tejidos y pasan a la leche, pero no al cerebro. Ataca a cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, streptococos y pneumococos. También ataca a *Mycoplasma*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*, pero no a la mayor parte de gérmenes gramnegativos. Produce efectos tóxicos mínimos, a veces, diarrea. Su uso se contraindica en caballos. Es antagonizada por lincomicina, eritromicina y cloranfenicol. Potencia los relajantes musculares y se debe usar con precaución en presencia de éstos.

### **RIFAMPICINA (RIFAMPIN)**

Pertenece a un grupo de antibióticos macrocíclicos llamados rifamicinas. La rifampicina actual es producida sintéticamente a partir de la rifamicina B, que se obtiene de *Streptomyces mediterranei*.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Además de atacar a virus de la viruela, ataca a gérmenes grampositivos y a algunos gérmenes gramnegativos. Su potencia antibiótica es menor que la de la penicilina, pero mayor que las de eritromicina, lincomicina y cefalotina. Entre los gérmenes gramnegativos susceptibles se encuentra *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Klebsiella*, *Neisseria meningitidis* es muy susceptible. La rifamicina, por su alta efectividad bacteriostática contra *M. tuberculosis*, combinada con isoniazida ha sido uno de los medicamentos de elección contra esta enfermedad, sin embargo, tiene el inconveniente de que las bacterias desarrollan con rapidez resistencia a la rifamicina, por lo cual se debe usar siempre como último recurso. En

el caso del tratamiento de la tuberculosis se usa en combinación con isoniazida o etambutol. Combinado con gentamicina, eritromicina o ácido fusídico para atacar infecciones por *S. Aureus* han sido muy alentadores. Contra *R. equi* in vitro se ha observado efectivo combinado con penicilina G, pero sé antagoniza cuando se combina con gentamicina.

**MECANISMO DE ACCION:** Dificulta la síntesis de RNA al unirse con la unidad-A de la enzima RNA-polimerasa. El rifampin se conjuga con la subunidad  $\beta$  de la enzima y provoca que aborte el inicio de la síntesis de RNA. En el virus de la viruela evita que los componentes virales vuelvan a disponerse y formar viriones maduros. Las bacterias gram negativas son impermeables al medicamento.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe bien en el intestino, y pasa al torrente sanguíneo donde su concentración máxima se obtiene en dos a cuatro horas. Se excreta rápido por la bilis, pero se reabsorbe en el intestino, con lo que se establece un ciclo enterohepático muy efectivo, por lo cual es posible encontrar niveles sanguíneos bactericidas incluso 12 horas después de su administración bucal. Se difunde hacia todos los líquidos orgánicos, lo cual se aprecia en la coloración anaranjada rojiza que adquieren las excreciones y tejidos superficiales después de su administración. El rifampin es un inductor de las enzimas hepáticas aumentando de manera significativa la velocidad del metabolismo de muchos medicamentos incluyendo a los anticoagulantes orales, digitoxina, anestésicos barbitúricos, teofilina, ketoconazole, corticosteroides y hormonas esteroides.

**USOS:** Principalmente contra *N. meningitidis* y *M. tuberculosis*. También se ha utilizado en el caso de endocarditis combinada con vancomicina, sobre todo si existe la posibilidad de abscesos metastásicos. En casos de osteomielitis crónica se puede combinar con la nafcilina o la vancomicina. Debido a que el rifampin tiene la capacidad de matar a las bacterias intracelulares sería interesante el resultado de utilizarlo en infecciones con bacterias asociadas a macrófagos como *Brucella*, *R. equi*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* y en las mastitis bovina por *S. aureus*. En equinos se ha utilizado para tratar infecciones por bacterias gram positivas como *Rhodococcus equi* y *Streptococcus equi*.

Las bacterias adquieren resistencia rápida al Rifampin pero se puede combinar con eritromicina, vancomicina o gentamicina para disminuir este problema. La rifampicina se puede combinar con anfotericina B para hacer una buena sinergia

**DOSIS:** equinos oral 5 mg/kg. cada 12 horas y cada 4 horas en potros. Misma dosis en perros cada 4 horas. En ovejas y becerras 20 mg/kg. cada 4 horas. En rumiantes por el gran estómago se prefiere inyectar IM o IV en dosis de 10 mg/kg. cada 12 horas.

## ISONIAZIDA

Es la hidracida del ácido nicotínico, posee un efecto bactericida sobre *M. tuberculosis* y *M. bovis*. Las bacterias adquieren resistencia muy rápida a la isoniazida. Se absorbe bien en el intestino distribuyéndose en todos los tejidos incluyendo al líquido cerebroespinal.

**PLEUROMUTILINAS: TIAMULIN**

Antibiótico semisintético derivado del pleuromutilin producido por *Pleurotus mutilis*. Para administración oral se utiliza el hidrógeno fumarato y para aplicación parenteral se utiliza el tiamulin base. Es especialmente activo contra *Treponema hiodysenteriae*, causante de la disentería de los cerdos y contra *Haemophilus pleuropneumoniae* causante de la neumonía. Son sensibles las bacterias gram positivas como Estafilococos, Estreptococos y entre las gram negativas se puede mencionar a *Shigella*, *Klebsiella* y *E. Coli*. Se menciona que ataca a *Haemophilus pleuropneumoniae*. También ataca a gérmenes grampositivos y posee buena acción contra *Mycoplasma*. Se absorbe bien por vía bucal, y tiamulin-hidrógeno-fumarato se disuelve con eficacia en el agua de bebida para cerdos y aves.

**DISTRIBUCION Y METABOLISMO:** La sal hidrógeno fumarato es muy soluble en agua. Se absorbe bien cuando se administra por la vía oral. Se distribuye bien a todos los tejidos y en especial a los pulmones. El medicamento y sus metabolitos son excretados en la bilis y cierta cantidad por vía urinaria. En rumiantes se absorbe bien por vía oral. Por ser una base orgánica débil, lipofílica, el tiamulin penetra a las células produciendo concentraciones varias veces mayores en la leche y en los tejidos. En los perros presenta aun vida media de 4.7 horas y cuando se administró por vía subcutánea presentó una permanencia mayor. Cuando se administra por vía oral en monogástricos se absorbe totalmente.

**INTERACCIONES:** No se administre a animales que estén recibiendo politer ionoforos como monensina, lasalocid, narasin o salinomycin porque puede producir efectos adversos. Es posible que se antagonice al combinarse con clindamicina, lincomicina, eritromicina y tilosina, porque compiten por el mismo sitio de acción.

**DOSIS:** 9 mg/kg./día. No debe mezclarse con monensina, porque impide la biotransformación de ésta y provoca efectos tóxicos. No se administre a marranos con mas de 125 Kg. de peso. **NO ADMINISTRAR A CABALLOS Y ESPECIES CON TRACTOS GASTROINTESTINALES PARECIDOS AL EQUINO.** **USOS:** En porcinos se administra en contra de la neumonía por micoplasma y contra la disentería. En vacas ovejás y cabras tiene las mismas indicaciones que la tilosina. En ovejás contra la queratoconjuntivitis por *Rickettsias* en dosis de 20 a 30 mg/kg. IV sí necesario repetir a los tres días y posible repetir a los 6 a 9 días. En cerdos se utiliza como promotor de crecimiento y asimismo contra la disentería (30 ppm en alimento, en agua 40 a 60 ppm 3 días) y la neumonía crónica. Para erradicar la disentería se utiliza el tiamulin con 10 mg/kg. IM a las portadoras por 5 días además de control de roedores, en los marranos en crecimiento oral por 10 días seguidos de carbadox por 42 días. En las neumonías enzooticas por micoplasma se utilizó a 200 ppm en el alimento por 10 días al destetar, disminuyendo significativamente las lesiones pulmonares.

**PIRLIMICIN**

Es una amida del metil (7-5)-7 cloro-7-deoxitilincosaminide clorhidrato con actividad parecida a la de clindamicina, en infecciones experimentales presentó una potencia 2 a 20 veces mayor, es posible que se deba a su concentración y retención elevada en los tejidos.

**CLIOQUINOL**

Conocido también como yodoclorhidroxiquina con una acción antibacteriana y amebicida.

**MECANISMO DE ACCION:** Probablemente su efecto est relacionado con la presencia del yodo

**ESPECTRO:** Ataca a algunos cocos, E. coli, levaduras y algunos protozoarios parásitos, en particular a Trichomonas.

**USOS:** En los caballos se utiliza en bolos para el tratamiento de aquellas formas de diarrea que no respondieron a los tratamientos usuales, sobre todo cuando es causada por algunos protozoarios. En humanos se utiliza para el tratamiento de diarreas, pero la presentación de síntomas neurológicos lo contraindica y ya no se recomienda.

**FARMACOCINÉTICA:** No se absorbe administrado por vía oral en caballos.

**DOSIS:** CABALLOS.10 gramos oral para caballos de 500 Kg. administrándolo diario hasta que las heces se formen correctamente. Después se va reduciendo la dosis.

**AMFOMICINA**

Este es un antibiótico polipéptido con actividad bactericida contra bacterias gram positivas, su espectro antibacteriano es similar al de las penicilinas, es estable en solución acuosa. Cuando se aplica localmente no es tóxico y no se absorbe. Se usa combinado con sulfato de amikacina para el tratamiento de infecciones de la piel.

**NITROFURANOS**

Su uso parenteral en la actualidad está prohibido. Este grupo de medicamentos derivan del furano y requieren la presencia del radical 5-nitro en el anillo furánico para que posean actividad antimicrobiana. Son bacteriostáticos. Atacan principalmente a gérmenes gramnegativos, a algunos grampositivos, protozoarios y hongos. Su actividad antimicrobiana disminuye en presencia de sangre, plasma, pus y leche. Son bacteriostáticos en concentraciones de 1:100 000 a 1:200 000, y bactericidas en las de 1:50 000. Los microorganismos producen muy poca resistencia contra los nitrofuranos; pero cuando logran desarrollarse entonces la resistencia es cruzada con los derivados de 5-nitro-2-furaldehido. No presentan resistencia cruzada con el cloranfenicol.

**MECANISMO DE ACCION:** No está bien establecido, pero probablemente inhibe procesos enzimáticos esenciales para el crecimiento de las bacterias. El efecto bacteriostático se caracteriza por una inhibición reversible de enzimas como la acetil Co-A relacionadas con la desaminación del piruvato.

**TOXICIDAD:** Este grupo de medicamentos, los nitrofuranos, es muy tóxico y su administración parenteral no es aconsejable porque producen vómito, diarrea, hemorragia intestinal, eosinofilia, disturbios oculares, neuritis periférica, sensibilización, etc. La toxicidad varía según las variaciones químicas ejercidas sobre el anillo furánico original.

**NITROFUZZONA (Furacín, Nitrofur)**

Su nombre químico es 5-nitro-2-furaldehido semicarbazona. Es un polvo cristalino de color amarillo limón, sin olor ni sabor; termoestable y poco soluble en agua.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Ataca a gérmenes grampositivos y negativos, y posee acción contra protozoarios (coccidiostática).

**USOS:** Se emplea en el tratamiento de heridas, enfermedades de la piel, oreja, ojo y aparato urogenital; se utilizan concentraciones de 0.2 al 2% como máximo. No debe usarse por más de ocho días. Úsese solo en heridas pequeñas. No interfiere con la cicatrización. Su utilidad en el tratamiento de la mastitis es dudoso. No se administra por vía parenteral; su aplicación bucal es la recomendada.

**USOS:** Coadyuva en la prevención de la coccidiosis aviaria y es útil en el tratamiento de la enteritis de cerdos. Se administra en el alimento al 0.05% por siete días, tanto en cerdos sanos como enfermos (50 a 500 g/ton). También se utiliza en cremas de aplicación local en áreas infectadas de la piel. En estos casos se recomiendan concentraciones de 0.2%.

### **NITROFURANTOINA (Furadantin)**

Su nombre químico es (N-5-nitro-2-furfurilideno-1-1-aminohidantoina). Es un polvo amarillo amargo con ligero olor característico, e insoluble en agua. Se descompone cuando se pone en contacto con metales, pero el aluminio y el acero inoxidable no lo dañan.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Es de amplio espectro; ataca a gérmenes grampositivos y negativos; es muy efectivo contra: E. coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus, Streptococcus piogenes, A. aerogenes, Klebsiella, Salmonella. Su efectividad es variable en contra de Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus faecalis y Proteus, sobre todo en caso de que afecten a carnívoros.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe rápidamente en el intestino, por lo que no se recomiendan para tratar enfermedades intestinales. Un 40% de las dosis administradas son excretadas en la orina sin sufrir cambio alguno y el resto es catabolizado por el organismo animal. La orina ácida favorece su actividad. En el hombre presenta una vida media biológica de 0.3 a una hora. Su vía de excreción lo hace recomendable contra infecciones urinarias.

**USOS:** En pequeñas especies donde las infecciones urinarias sean refractarias a los antibióticos más comunes.

**DOSIS:** PERRO: 5 a 10 mg/kg. por vía bucal, 4 veces al día, hasta obtener el efecto deseado. Procúrese no medicar durante más de dos semanas. TERNERA Y EQUINOS: bucal 10 mg/kg. ; una dosis diaria durante tres días.

**EFFECTOS COLATERALES:** Neuropatías, náuseas, vómito y diarrea.

**INTERACCIONES:** La sulfonpirazona y el probenecid pueden interferir con la excreción de la nitrofurantoina siendo posible que aumente su toxicidad y disminuir su efectividad para la terapéutica de las infecciones del tracto urinario. Puede antagonizar a las fluoroquinolonas. El alimento y los medicamentos anticolinérgicos pueden aumentar biodisponibilidad de la nitrofurantoina.

### **FURAZOLIDONA (furoxona)**

Su nombre químico es (N-(5-nitro-furfurilideno)-1-amino-2-oxazolidona). Es un polvo amarillo cristalino.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Es de amplio espectro. Ataca a Clostridia, Salmonella, Shigella, estafilococos, estreptococos, E. coli, Eimeria e Histomonas. Es eficaz contra infecciones entéricas donde Salmonella sp. es el agente causal. Parece que S. gallinarum es resistente a la furazolidona in vivo. También ataca a Giardia lamblia. Se absorbe muy poco en el tubo digestivo lo que la hace útil para el tratamiento de infecciones susceptibles del aparato digestivo.

**USOS:** Sirve para tratar las infecciones por Salmonella en las grandes especies, administrando una dosis de 10 a 12 mg/kg. durante cinco a siete días. En los cerdos recién destetados se emplea como profiláctico contra Escherichia coli y Salmonella, para lo cual se mezcla con el alimento, a razón de 100 ppm; si se desea un efecto terapéutico se incrementa la dosis hasta 300 ppm durante siete días, y en cerditos mamonos se puede duplicar la dosis. En el caso de las aves se recomienda como profiláctico contra la histomoniasis, para lo cual se mezcla en el alimento en dosis de 100 ppm y, con fines terapéuticos, la dosis se incrementa hasta 400 ppm por períodos de 10 días.

**PRECAUCIONES:** La furazolidona inhibe las monoaminooxidasas, lo cual quiere decir que no se puede mezclar con el zoaleno ni con el amprolio porque se incrementan sus propiedades tóxicas.

#### **FURALTADONA (Altafur).**

Este es de espectro antimicrobiano moderado y de fácil absorción por el intestino. Es muy tóxica al hombre, y en veterinaria se le ha utilizado en el tratamiento de la mastitis al administrar 500 mg/cuarto en la vaca, y en el caballo, al tratar la estreptococosis valiéndose de dosis de 12 a 14 mg/kg. durante cinco días. En las aves afectadas con la sinovitis aviaria se recomienda administrar 2 gramos en 10 litros de agua de bebida, ó 400 gramos por tonelada de alimento. Puede ser una opción de último recurso para tratar la tripanosomiasis.

#### **NIFURALDEZONA (Furamazona)**

Nombre químico: (5-nitro-2-furaldehído semioxamazona). Es un sólido amarillo, poco soluble en agua, mezclado con subsalicilato de bismuto para tratar las enfermedades intestinales de terneras, debido a que sufre poca absorción en el tubo digestivo. Se ha demostrado activo in vitro contra gérmenes gramnegativos.

**DOSIS:** Bucal, en terneras, 15 mg/kg. cada 12 horas en el tratamiento de infecciones entéricas.

#### **NIFUROXIME**

Este es un derivado de los furanos, de muy buena actividad antimicótica sobre todo si se combina con nitrofuranos (especialmente con furazolidona). Es útil para atacar infecciones vaginales producidas por tricomonas y Cándida albicans; se expende con el nombre de Tricofuron.

#### **NIFURTIMOX (Bayer 2502)**

Derivado furánico útil contra la tripanosomiasis. Presenta una especificidad antiprotozoaria contra Trypanosoma cruzi.

## QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

Descubiertas en los años 60 como derivados de la cloroquina que se usa contra la malaria, la primera fue el ácido nalidixico en 1965 y su uso se orientó a infecciones de las vías urinarias por enterobacterias spp pero posteriormente se mejoró su espectro y ya se utilizó contra Pseudomona y se le añade una molécula de fluoro naciendo así las fluoroquinolonas. En 1980 se inicia el uso de la norfloxacin indicada para perros y gatos; siguiendole al orbifloxacin y la difloxacin solo para perros ; se continuó con la marbofloxacin para gatos y la pradofloxacin que es de las mas recientes con mayor efecto bactericida.

Las fluoroquinolonas se clasifican en generaciones por su estructura y por su espectro.

1ª generación: ácido nalidixico

2ª generación: enrofloxacin (Perros, gatos. Bovinos y porcinos), difloxacin (bovinos y aves), marbofloxacin (perros, gatos y otros), y ciprofloxacin (humanos).

3ª generación: Orbifloxacin (perros y gatos)

4ª generación: Levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin y Pradofloxacin

**ACIDO NALIDIXICO:** Es una de las primeras quinolonas, derivado de la naftiridina, de donde toma su nombre químico 1,8-naftiridina. Ataca a gérmenes gramnegativos y en especial a Pseudomonas y Proteus. Su espectro es similar al de la nitroxolina.

**MECANISMO DE ACCION:** Interfiere con la replicación del DNA al conjugarse con la subunidad A de la DNA girasa responsable del enrollamiento del DNA acción en especial contra Gram-.

**ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:** Se absorbe bien en el intestino, pero su rápida excreción renal permite obtener niveles máximos en una hora, después de la cual los niveles plasmáticos disminuyen bruscamente; administrado por vía bucal en terneras menores de 10 días, su vida media puede ser de 24 horas; por vía intravenosa también en terneras, la vida media dura unos 90 minutos. La orina alcalina promueve una rápida excreción del ácido nalidixico. Se ha observado que los metabolitos del ácido nalidixico conservan su capacidad antimicrobiana. Entre estos se observa el ácido hidroxinalidixico que al excretarse en la orina también produce un efecto antibacteriano.

**ESPECTRO ANTIMICROBIANO:** Es activo contra las entero bacterias comunes en la patología del tracto urinario. Sobre todo contra E. coli, la mayor parte de las cepas de Proteus, Klebsiella y Enterobacter. La Pseudomona, los estafilococos y los entero cocos son resistentes. Existe resistencia cruzada con cinaxin. **USOS:** Especialmente para tratar infecciones urinarias, sobre todo causadas por Proteus. Pseudomonas es resistente. Combinado con neomicina parece ser muy efectivo contra E. coli, causante de la disentería de las terneras. **CONTRAINDICACIONES:** No se administrara en recién nacidos, animales en periodo de lactación que presenten problemas renales. Tampoco se administraran dosis excesivas. El ácido nalidixico no ha de combinarse

con la nitrofurantoina porque se inactivan mutuamente. **PREPARADOS:** En pastillas de 500 Mg y en suspensión de 300 Mg/ 5 ml **DOSIS** Bucal en perros, 50 mg/kg./día, dividido en 2 a 4 dosis para el tratamiento de infecciones urinarias.

### **ACIDO OXOLINICO**

Es una quinolona muy parecida al ácido nalidíxico y se ha observado resistencia cruzada entre estos dos antibacterianos. Ataca a gérmenes gramnegativos. Se usó hace 20 años.

### **CINOXACIN**

Es una quinolona. Sus acciones antimicrobianas son comparables a las del ácido nalidíxico, y con este comparte resistencia bacteriana cruzada. Se indica como antiséptico urinario para las infecciones bajas del sistema urinario tales como cistitis. También se puede indicar como profiláctica de posibles infecciones del tracto urinario. Su ventaja sobre el ácido nalidíxico consiste en la disminución en el intervalo de las dosis de sostén. Se absorbe bien cuando se administra por la vía oral a pesar de la presencia de ingesta. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60 a 70%. El único sitio en el cual se logran concentraciones terapéuticas es la orina.

## **FLUROQUINOLONAS**

Son diferentes a las quinolonas, pero se discuten y agrupan con estas por derivarse del ácido nalidíxico. Su uso en Veterinaria es muy importante, administradas casi en todas las especies

La que se recomiendan para uso en veterinaria son la enrofloxacin (Baytril), y se recomienda que esta se utilice principalmente en el perro y en el gato. La sarafloxacin que se indica para utilizarla en aves y pavos.

### **La orbifloxacin recomendada para perros por vía oral**

En medicina humana se recomienda el uso de la ciprofloxacina, enoxacin, lomefloxacina, norfloxacina y la ofloxacina.

En cuanto a su mecanismo de acción todas actúan sobre el DNA, son zwitterios desde el punto de vista fisicoquímico, lo que hace difícil conocer su capacidad para atrapar iones. Cuando tienen un grupo piperazinil este aumenta su actividad contra *Pseudomona* spp. Si poseen un átomo de fluoro entonces su actividad es mayor contra algunas gram positivas. Es incompatible con inoculos grandes, con cationes bivalentes como el magnesio, es incompatible con la orina ácida, y con la misma orina.

**MECANISMO DE ACCION:** son bactericidas a concentraciones de 1 hasta 4 veces la MIC. Inhiben la relajación del DNA que se encuentra en forma de hélice (empacado), y este es necesitado para la replicación del DNA. Asimismo aumenta rompimientos en la doble banda del DNA. Inhibe a la subunidad A de la DNA girasa, que representa un tipo de topoisomerasa II. Esta es la que corta y sella el DNA durante el proceso de la replicación. Y es necesaria para que el DNA enrolle y se desenrolle. Mientras que la girasa se hace necesaria para la replicación de plásmicos, de esta manera las fluoroquinolonas pueden reducir la resistencia mediada por plásmidos que se presenta con otros medicamentos antibióticos. Se debe hacer notar que las bacterias si pueden volverse resistentes a las fluoroquinolonas. Lo más importante es no hacer caso de lo que dicen los vendedores ni los fabricantes. En experimentos con animales de



laboratorio (perros y ratones) se observó que es más importante la concentración que el tiempo.

**RESISTENCIA:** El principal problema de resistencia se observa con el ácido nalidíxico, con una administración cada 6 horas, la resistencia se va desarrollando poco a poco por mutación de las bacterias. Provocándose una disminución de la afinidad de la girasa por la girasa. Con una disminución en la penetración del medicamento por pérdida de las proteínas plasmáticas principales. Produciéndose una resistencia cruzada con las fluoroquinolonas.

**FARMACOCINÉTICA:** Absorción administración: Cuando se inyecta o se administra por la vía oral se observan las siguientes biodisponibilidades: Ciprofloxacina mas del 70%; enoxacina 90%, Lomefloxacin 95% y norfloxacin 30 a 70%, Ofloxacin 95 a 100% y enrofloxacin en perros 80%.

**DISTRIBUCIÓN.** El ácido nalidíxico solo presenta concentraciones elevadas en el tracto urinario, en otros sitios su

concentración es insuficiente. Motivo por el cual se recomienda para infecciones el tracto urinario.

Las Fluoroquinolonas atraviesan con eficiencia las membranas celulares, se distribuyen de una manera amplia en el tracto respiratorio, en la próstata, hueso y cartílago y en el Líquido cefalorraquídeo

**ELIMINACIÓN:** Se excretan por vía renal en forma activa.

Vida media

Medicamento	Vida media normal (hr)	Con daño renal (hr)
Ciprofloxacina oral	4	6-8
Ciprofloxacina IV	5-6	
Enoxacin oral	3-6	9-10
Lomefloxacin Oral	7-8	21-45
Norfloxacin Oral	3-4	6-9
Ofloxacin Oral	4.7 - 7.0	15-60
USPDI96, p1496		
Enrofloxacin	=>3 h (perro)	

## EFFECTOS ADVERSOS

### ALERGIAS

Es raro que se presenten problemas de hipersensibilidad

Erupciones en piel, escozor, enrojecimiento, síndrome de Stevens-Johnson, falta de respiración, inflamación del cuello y de la cara, vasculitis.

Contraindican su uso

**EFFECTOS BIOLÓGICOS.** No son de importancia

**TOXICIDAD DIRECTA:**

Cuando se utiliza a las dosis recomendadas produce muy baja toxicidad. En orina alcalina puede existir cristaluria (ciprofloxacina y norfloxacina). Se recomienda mantener el consumo alto de agua.

Monitorear la orina para mantenerla a pH ácido.

Pueden presentarse artropatías con deterioro del cartílago. Se debe evitar el ejercicio intenso y se contraindica en humanos menores de 18 años. Es frecuente que se presenten trastornos gastrointestinales. Puede existir náusea y vómito con dolor abdominal o estomacal o con malestar.

En el sistema nervioso central puede dar lugar a mareos, dolor de cabeza, nerviosismo, insomnio. Es raro pero se pueden presentar convulsiones sobre todo con ciprofloxacina, mas en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones o que recibieron ciprofloxacina con teofilina. Puede existir un estado de estimulación del sistema nervioso central con la presencia de psicosis aguda, agitación, confusión, alucinaciones, temblor (raro).

Es posible que se presenten casos de fotosensibilización, sobre todo con lomefloxacina. Con rareza se pueden llegar a observar casos de nefritis intersticial, orina oscura o con sangre, inflamación de los pies o de los miembros inferiores. Raro la presencia de flebitis, con dolor en el sitio de la inyección después de la IV con ciprofloxacina o ofloxacina.

Se debe evitar su uso en animales preñados por se ha observado en monos una pérdida de embriones, con vómito y anorexia.

**ARTROPATÍAS/ DETERIORO DE CARTÍLAGOS:** Evitar ejercicio severo, no administrar a perros menores de 1 año. En los perros jóvenes se pueden observar cojeras a los dos días. Estas se resuelven a las dos semanas de suspender el medicamento. Pero es posible que se produzca una erosión del cartílago. Se contraindica en perro de raza pequeña y mediana, entre los 2 y los 8 meses de edad, en perros grandes deben ser mayores de los 18 meses de edad. En gatos se desconoce su efecto.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Puede interferir con la biotransformación hepática de la teofilina y de la warfarina.

**RECOMENDACIONES:** Es inactivo contra anaerobios. En perros se dice que es efectivo en las infecciones de la piel, en heridas y en abscesos. Sobre todo en el caso de cepas susceptibles de E. Coli, klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Estafilococos aureus. En el caso de detectar la presencia de Pseudomona la dosis debe incrementarse. También se recomienda en infecciones respiratorias como neumonía, tosilitis, rinitis causadas por cepas susceptibles de E coli, y Estafilococos aureus. En el caso cistitis urinaria por cepas susceptibles de Pasteurella multocida, Estafilococo aureus y epidermidis.

El orbifloxacina es recomendado en perros para problemas de la piel asociadas con infecciones de los tejidos blandos, se debe continuar la administración por 2 a 3 días después de la desaparición de los síntomas clínicos hasta un máximo de 30 días. En el caso de infecciones urinarias se debe utilizar por lo menos por diez días seguidos.

El sarafloxacin se recomienda para su uso solo en aves, se presenta en polvo soluble. El ciprofloxacina es el más potente del grupo y se recomienda en una amplia variedad de infecciones, como: neumonías, infecciones de los huesos, diarrea, infecciones de la piel y del tracto urinario. No es útil en el caso de infecciones por Estafilococos que sean resistentes a la metilina.

El norfloxacina es mejor para el tratamiento de las infecciones urinarias porque es efectivo contra gram negativos incluyendo a Pseudomona aeruginosa, asimismo contra gram positivos que producen infecciones urinarias y prostatitis, pero que no producen infecciones sistémicas.

El **ORBIFLOXACIN** se recomienda para prostatitis y para infecciones transmitidas por vía sexual.

El lomelofloxacina y el enoxacin se recomiendan para infecciones urinarias y para bronquitis por Haemophilus influenzae o Moraxella catarrhalis. El lomelofloxacina no es efectivo contra las bacteremias producidas por Pseudomonas.

**NORFLOXACIN:** Este medicamento es de amplio espectro, inhibe a la DNA-girasa de las bacterias ejerciendo un efecto bactericida, también es activo contra la mayoría de las entero bacterias que son patógenas para el tracto urinario. Su espectro antimicrobiano es más amplio que el del ácido nalidíxico, atacando a la mayor parte de las bacterias gram positivas, su acción no se interfiere con la presencia de suero pero la orina ácida disminuye su acción. Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal.

## **ENROFLOXACINA (BAYTRIL) Y CIPROFLOXACINA**

Estas dos quinolonas poseen una estructura muy similar y sus espectros son también parecidos. La enrofloxacina es bactericida.

**MECANISMO DE ACCION:** Actúan inhibiendo la DNA-girasa bacteriana, una topoisomerasa tipo II, lo que impide el enrollamiento del DNA y asimismo la síntesis de DNA. Pueden también parar la respiración y la división celular. También pueden interrumpir la integridad de la membrana celular.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Su efecto antibacteriano depende de su concentración en los tejidos. El espectro de la enrofloxacina y de la ciprofloxacina es similar poseen buena actividad en contra de muchos gérmenes gram negativos y también contra cocos. Se incluyen la mayoría de las especies y cepas de Pseudomona aeruginosa, Klebsiella, E. coli, Enterobacter, camphilobacter, Shiguella, Salmonella, Aeromonas, Haemophilus, Proteus, Yersinia, Serratia y Vibrio. Dentro de los gérmenes también sensibles se puede incluir a Brucella, Clamidia tracomatis, Estafilococos incluyendo a los resistentes a la Metilina y los productores de penicilinas, Mycoplasma y Mycobacterium (o ataca al agente causal de la enfermedad de Jhone. La actividad de las fluoroquinolonas contra los Estreptococos es muy variable por lo que no se recomiendan contra estos gérmenes. Su acción es muy débil en contra de anaerobios por lo cual no es efectivo en las infecciones por anaerobios. Se puede presentar cierto grado de resistencia bacteriana sobre todo por Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter y entero cocos, pero parece que la resistencia mediada por plásmidos no se hace presente.

**FARMACOCINÉTICA:** Cuando se administran por vía oral se absorben bien, produciendo niveles máximos en perros en una hora después de su administración oral. Se distribuyen muy bien por todo el organismo, obteniéndose las concentraciones más elevadas en la bilis, riñones, hígado, pulmones y en el sistema reproductor sobre todo en el líquido prostático y en los tejidos del sistema. También se logran niveles terapéuticos en el hueso, líquido sinovial, en la piel, en músculo, humor acuoso y en los líquidos pleurales. La concentración es baja en el líquido cerebro espinal.

Se eliminan por vías renales y no renales, del 15 al 50% se eliminan sin cambio en la orina, por filtración tubular y filtración glomerular. La enrofloxacin es metabolizada transformándola en ciprofloxacina. Su eliminación es por vía renal y hepática, su vida media en perros es de aproximadamente 4 horas.

La farmacocinética de la ciprofloxacina se ha estudiado en becerras y cerdos, en becerras la biodisponibilidad es de 50% y en un marrano se observó que es de 40%, en ambas especies la vida media es de 2.5 horas.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** Se contraindica su uso en perros de raza pequeña y media con edades de 2 a 8 meses, porque se ha observado la aparición de burbujas en la estructura de los cartílagos utilizando dosis de 2 a 5 veces mayores que las recomendadas por un periodo de 30 días. Las quinolonas pueden producir cristaluria, evítase la deshidratación. De preferencia no se recomienda utilizarlas en perras preñadas por las posibilidades de dañar cartílagos de las crías.

**INTERACCIONES:** Los antiácidos se pueden conjugar con la enrofloxacin y la ciprofloxacina interfiriendo con su absorción debido a la presencia de los cationes como el Mg, Al y el Ca. También el sulfato inhibe la absorción. El probenecid interfiere con la secreción tubular de estas quinolonas lo que puede aumentar su concentración sanguínea y asimismo su vida media. Puede existir cierto grado de sinergia al combinarla con aminoglucósidos en contra de Pseudomonas aeruginosa y enterobacter pero el efecto no es predecible. La nitrofurantoina puede inhibir el efecto antibiótico de estas quinolonas. Las fluoroquinolonas pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

**DOSIS:** PERRO Y GATO: 2.5 HASTA 8 mg/kg. cada 12 horas.

**AVES:** 50mg/L en el agua de bebida.

PATOS 50 mg/Kg por nebulización por 4 horas el primer día después 25 mg/kg por 4 horas por 4 días

Equinos: 5 mg/kg/24 hs iv por 3 a 5 días

Bovinos: 12 mg/kg SC por 3 a 5 días

Porcinos; 8 mg/kg SC dentro de la oreja solo una aplicación

## OTRAS FLUOROQUINOLONAS

**ACIDO PIPEMIDICO:** Este es de lo que inician su acción terapéutica con lentitud y necesita de otro antibacteriano como las sulfas mientras se establece su acción.

### PRADOFLOXACINA

Fluoroquinolona de tercera generación, con un espectro más amplio contra bacterias anaerobias y cocos gram positivos. Efecto antibacteriano por su actividad contra la

DNA girasa de las bacterias gram positivas. Ataca a bacterias aisladas de perros y gatos enfermos incluyendo *Escherichia coli*, *Estafilococos* y varios anaerobios

Indicada para perros y gatos para infecciones de heridas y piodermas superficiales y profundas, para UTIs, infecciones gingivales y periodontales. Para infecciones respiratorias superiores agudas.

No produce efecto en retina en gatos y en articulaciones,

En perros y gatos por vía oral se absorbe bien con una vida media de 7 a 8 horas

Dosis en pequeñas especies es de 3 a 5 mg/kg PO.

## HÍBRIDOS DE QUINOLONAS-CEFALOSPORINAS

En este caso la idea consiste en unir a una quinolona con una cefalosporina de amplio espectro, para que la quinolona que se encuentra unida por medio de un doble enlace sea liberada cuando la cefalosporina actúe sobre la enzima  $\beta$ -lactamasa, es decir la cefalosporina actúa como una especie de transportador para la quinolona, una de las combinaciones conocidas es cefotaxime-fleroxacin, que ha la fecha probada in vitro demuestra ser mucho más activa en cuanto a su espectro antibacteriano que cualquiera de los antibióticos que la forman.

### Referencias para fluoroquinolonas

USPDI91: USP Drug Information for the Health Care Professional, 11th edition, 1991. U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD.

Walker, R.C. and A.J. Wright. The Quinolones. Mayo Clin Proc 62:1007-1-12, 1987.

Mobay/Haver promotional material for Baytril[R], December 1988.

News article -- CVM Bans Extra-label Fluoroquinolone, JAVMA 208(1):11, 1996

Barragry'94 -- Tetracyclines, Chloramphenicol, and Quinolones, Chapter 11, in Barragry, Thomas B., Veterinary Drug Therapy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994. Chapter 11.

Meinen, J.B., J.T. McClure, E. Rosin, 1996, Pharmacokinetics of enrofloxacin in clinically normal dogs and mice and drug pharmacodynamics in neutropenic mice with *Escherichia coli* and staphylococcal infections. Am J Vet Res 56(9):1219-1224.

Mycek, MJ, Harvey RA, & Champe PC. 1997. Lippincott's Illustrated Reviews, Pharmacology 2nd edition.

## MONENSINA

Es un antibiótico ionoforo carboxílico comportándose como un ionoforo metálico alcalino con la propiedad de alterar la permeabilidad de la célula bacteriana. Se obtiene de *Streptomyces cinnamonensis*. **Mecanismo de acción:** Forma un complejo con el sodio de la membrana celular provocando un transporte pasivo de los iones de potasio hacia el exterior de la célula reemplazándolos por iones de hidrógeno, provocando una muerte celular por disminución de su pH interno. **Espectro antibacteriano:** Contra gram +, algunos *Camphilobacter spp.*, y *Serpulina hyodisenteriae*, con acción similar en contra de coccidias y *Toxoplasma*. Tiene la particularidad de que cuando se agrega en cantidades pequeñas al alimento de rumiantes; la monensina produce cambios en la microflora ruminal, con una mayor densidad de flora gram negativa, lo que provoca un cambio en la producción de ácidos grasos volátiles aumentando la producción de ácido propiónico, disminuyendo

el desdoblamiento de la proteína ruminal, inhibiendo la producción primaria de hidrógeno o de ácido fórmico disminuyendo la producción de lactato. Esto produce una mejora en la eficiencia de la conversión alimenticia de los rumiantes. **Toxicidad:** En dosis 5 veces mayor que la recomendada es muy tóxica para los caballos y los rumiantes, también se vuelve tóxica al combinarse con otros medicamentos. Para evitar producir efectos adversos en los animales domésticos se deben tomar en cuenta la dosis letal 50% (LD50): en caballos es de 2 a 3 mg/kg., en ovejas 12 mg/kg., en marranos 16 mg/kg., en perros 20 mg/kg. y en gallinas 200 mg/kg. Los síntomas de intoxicación se hacen evidentes cuando se cambia el alimento, los animales dejan de comer (anorexia), presentan dificultades para caminar (ataxia), depresión, diarrea leve, problemas respiratorios (disnea), debilidad y permanecen echados (recumbencia), algunos mueren. En los perros, cerdos y ovejas los síntomas más característicos del envenenamiento por monensina son debilidad muscular y mioglobinuria. Los síntomas de intoxicación se pueden hacer más severos cuando se administran de manera conjunta medicamentos tales como cloranfenicol, eritromicina, sulfas y tiamulina. **Usos:** Se utiliza contra coccidias (ver antiparasitarios). En rumiantes en dosis de 11 a 33 ppm en el alimento se utiliza para mejorar la eficiencia alimenticia y la ganancia de peso.

## CARBADOX

Es un antimicrobiano sintético contra gram +. Se empezó a utilizar como promotor de crecimiento para marranos; asimismo se utilizó para controlar la disentería porcina por *Treponema hyodysenteriae*, algunas enteritis bacterianas como las producidas por *Salmonella choleraesuis* y las infecciones nasales por *Bordetella bronchiseptica*. Cuando se utiliza en el alimento a razón de 100 ppm al destete se presentan algunos síntomas de intoxicación. El carbadox suprime la producción de aldosterona, provocando un aumento en las concentraciones de potasio con disminución del sodio. Alteraciones que se deben a la activación del sistema renina angiotensina, que provoca cambios morfológicos en la zona glomerulosa de la corteza adrenal.

## METENAMINA

Previamente discutida en el capítulo de antisépticos y desinfectantes, y que se menciona su uso para el tratamiento de las infecciones urinarias de las pequeñas especies. Sobre todo cuando las bacterias que las causan se vuelven resistentes a los antibióticos comunes. Puede ser bacteriostático o bactericida de acuerdo al pH de la orina. Se absorbe bien cuando se administra por la vía oral, para excretarse por vía urinaria. Se utiliza la metenammina combinada con ácido mandélico, con el fin de abatir el pH, sin embargo para el mismo fin se pueden utilizar el ácido ascórbico, clorhidrato de arginina, ácido hipúrico, y cloruro de amonio. No usar sulfa por el peligro de precipitar el formaldehído-sulfa que es insoluble.

## FOSFOMICINA

Este antibiótico se utiliza en medicina humana, sin embargo no está aprobado todavía por ninguna farmacopea. Es el ácido L-(cis)-1, epoxipropil-fosfonico. Se obtiene de cepas de *Streptomyces fradiae*. Pero en la actualidad se fabrica por síntesis industrial.

**MECANISMO DE ACCION:** Interfiere con la formación de la pared celular bacteriana, es transportado de manera activa al interior de la bacteria.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO:** Se le considera de amplio espectro, demostrando efectividad contra *Estafilococo aureus*, *Streptococos* y bacilos Gram. Negativos de las Entero bacterias. También se considera que es relativamente activo contra *Pseudomonas aeruginosa*.

**RESISTENCIA BACTERIANA:** Esta se puede realizar con facilidad sobre todo cuando se administra solo. Lo anterior obliga a utilizar dosis elevadas sobre todo cuando se medican pacientes afectados por gérmenes Gram. Negativos.

**DOSIS:** Estas solo se refieren en humanos y es como sigue: cápsulas, inyectable y en suspensión. 50 mg/kg./día en niños con peso inferior a 20 Kg. es de 100 mg/kg.

**Cuadro 3-1. Sinergias medicamentosas más comunes in vivo**

Fármaco	Sinergia con
Penicilina	Estreptomina
Carbenicilina	Gentamicina
Tetraciclinas	Sulfas
Penicilina	e Probenecid (mejor definido como alización)
Estreptomina	Tetraciclinas
Polimixina E	Eritromicina, cloranfenicol, bacitracina, penicilina, novobiocina, neomicina.
Sulfonamidas	Aspirina (potencialización)
Espectinomicina	Lincomicina
Nifuraldezona	Subsalicilato de bismuto

**Cuadro 3-2. Incompatibilidades medicamentosas más comunes**

Fármaco	Incompatible con:
Levamisol	ina, fenilbutazona, sulfona, tetraciclinas
Penicilina G	Sulfonamidas, eritromicina
Sulfonamidas	Acepromazina, kanamicina, penicilina G, tilosina, gluconato de calcio.
Tetraciclinas	De preferencia nunca mezclar con otros fármacos
Tilosina	Dihidroclorona, tetraciclinas y estreptomina
Ampicilina	Nunca mezclar con otros fármacos
Acepromacina	Cloranfenicol, fenibutazona y sulfonamidas
Cloranfenicol	Eritromicina, hidrocortisona, sulfadiazina, fenotiazinicos, tetraciclinas y procaína
Eritromicina	Hidrocortisona, penicilina G, estreptomina, col
Hidrocortisona	enicol, eritromicina, kanamicina, CDP, tilosina y linas.



**Cuadro 3-3. Algunos antagonismos medicamentosos que pueden ocurrir in vivo**

Fármaco	Incompatible con:
Sulfas	Penicilina
Penicilina	Cloranfenicol
Cloranfenicol	Sulfonamidas hipoglucemientes
Cefaloridina	Aminoglicósidos (puede provocar nefrotoxicidad)
Eritromicina	Penicilina
Furazolidona	Inhibidores de las monoaminooxidasas
Aminoglicósidos	Polimixina B (aumenta el bloqueo neuromuscular)
Tetraciclinas	Antiácidos, cationes bivalentes, metoxiflurano (nefrotoxicidad), penicilinas.

**HALQUINOL**

Mezcla no antibiótica antimicrobiana de clorohidroquinolinas, su fuerte acción antimicrobiana permite su uso como promotor de crecimiento sobre todo en aves y porcinos. Es una mezcla que contiene 5,7-dicloroquinolin-9-ol (57 a 74%), 5-cloroquinolin-8-ol (23 a 40%) y 7-cloroquinolin 8-ol (hasta 4%). Se usa como antibacteriano, antifungal y antiprotozoal como aditivo alimenticio para aves y como promotor de crecimientos en porcinos. Se observa que puede potenciar el efecto de los medicamentos antiprotozoarios (coccidias) en aves.

También es útil para el tratamiento de síndrome de mala absorción y por su amplio espectro, porque disminuye la velocidad de la peristalsis intestinal.

Debido a que no se absorbe por el GI tiene una triple acción como antidiarreico por que ataca bacterias, hongos y protozoarios, y las bacterias no producen resistencia contra halquinol si lo hacen, su efecto es poco importante.

En acuicultura se utiliza para controlar la vibriosis y como promotor de crecimiento.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

El Halquinol se combina con los grupos metálicos prostéticos en las enzimas respiratorias de la membrana citoplasmática de las bacterias y hongos inhibiendo su respiración.

**ESPECTRO**

Actúa contra una variedad amplia de bacterias, hongos, protozoarios y micoplasmas. Es activo en contra una variedad amplia de germen Gram positivos y gram negativos. Como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*. Se reporta que son sensibles también *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphiA*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*. Tiene poco o ningún efecto

contra *Pseudomonas aeruginosa*. Ataca a *Vibrio anguillarum*, bacteria gram negativa que produce vibrosis en peces y asimismo es activo contra *Vibrio parahaemolyticus*.

Se reporta que Halquinol ataca a *Vibrio cholera* causante de cólera en humanos.

Entre las gram positivas ataca a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*.

Es efectivo contra hongos como *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophyte*, *Microsporum gypseum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*.

Contra mycoplasma es activo contra mycoplasma, viz: *Mycoplasma synoviae*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma agalactiae* var *bovis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma Hyorhinis*.

Contra protozoarios es útil contra *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*.

#### USOS TERAPEUTICOS

Preferentemente se usa para el control de enfermedades entéricas.

#### BOVINOS

Usado con buenos resultados en balantidiosis, alivia síntomas de hepatitis crónica que incluyen anorexia, disturbios digestivos y emaciación progresiva. En becerros neonatales fue efectivo para el tratamiento de la colibacilos.

#### EQUINOS

Halquinol se observa efectivo en el tratamiento de la diarrea, su efecto se relacionó con su efecto sobre la actividad microbiana fermentativa del colon modificando la producción de ácidos grasos volátiles.

#### PORCINOS

Se ha recomendado para el tratamiento de las diarreas, dosificado a 60 ppm en el alimento es útil en el control de las patologías intestinales asociadas con *Camphylobacter*.

#### CAPRINOS Y OVINOS

Muy efectivo para el combate de las coccidiosis en cabras y de cura efectiva en dos a cuatro días, cuando *Eimeria arloingi* es el contaminante principal.

#### PECES

La Vibrosis es la infección bacteriana mas usual en peces de estuario y los marinos, y el Halquinol ha dado buenos resultados terapéuticos contra *Vibrio anguillarum*.

#### AVES

Potencia los medicamentos anticoccidianos, y efectiva para controlar la micosis del buche por *Candida albicans*, y sobre todo hace sinergia con MADURAMICINA para controlar a *Eimeria acervulina* en gallinas.

Se reporta útil para el combate del síndrome de la mala absorción y de la enteritis necrótica en gallinas con un amplio espectro y además disminuyendo la peristalsis intestinal

#### USO DEL HALQUINOL

El halquinol como quimioterapéutico tiene acción antibacteriana, antifúngica, antimicoplásmico, antiprotozoaria, además de su acción como mejorador de la eficiencia alimenticia. Sin embargo aparte de ser un antimicrobiano utilizado como mejorador de la eficiencia alimenticia, se ha reportado otros usos que se mencionan a

continuación, mejora la calidad de la materia fecal reduciendo la humedad de la materia fecal debido a su acción contra amebas y protozoos. Disminuye la presencia de moho en el alimento destruyendo micotoxinas.

#### BENEFICIOS FRENTE AL USO DE HALQUINOL

Supresión de las bacterias responsables de infecciones leves, reduciendo su crecimiento, la microflora consume menos nutrientes dejándose los siendo provechoso para el animal, intestino delgado absorbe más los nutrientes. Se disminuye la producción de amoniaco en el intestino lo que hace que haya menor gasto de energía por el animal y menor estrés inmunológico.

Un estudio realizado para evaluar las propiedades del Halquinol, frente a la Colistina y berberina, con fin de mirar que tan viable es el uso de productos naturales como antimicrobianos y para la prevención de enfermedades en lechones y de esta forma evitar pérdida de peso

Los porcinos que utilizaron la **COLISTINA** y la berberina como mejoradores de la eficiencia

presentaron mayor aumento de peso que a los que se les proporciono halquinol, entre los

dos primeros no se observó cambios significativos en ganancia de peso.

#### COMO FUNCIONA EL HALQUINOL COMO PROMOTOR DE CRECIMIENTO?

El mecanismo de acción por el cual un medicamento con acción antibacteriana puede favorecer el crecimiento no se conoce con exactitud, se considera que estos logran modificar la flora microbiana intestinal lo que hace que se disminuya los microorganismos que generan alguna patología; además también reduce la flora que compete con el huésped por los nutrientes, logrando de esta forma aumentar la productividad y reduciendo posible mortalidad. Su acción como promotor de crecimiento puede deberse a los siguientes factores:

- a.- Inhibe el crecimiento o metabolismo de organismos que pueden afectar la función del intestino.
- b.- Disminuye la elaboración de sustancias tóxicas quelando toxinas.
- c.- Disminuye la acción bacteriana sobre los nutrientes esenciales.
- d.- Mejora la eficiencia de la absorción de nutrientes al modificar la pared intestinal haciendola menos gruesa mejorando el paso de nutrientes
- e.- Disminuye la regeneración continua de la pared intestinal lo que permite mayor tiempo de función celular.
- f.- Disminuye la motilidad intestinal por acción directa sobre el músculo liso permitiendo mayor contacto de los nutrientes con el epitelio intestinal y promoviendo la absorción.

Se sugiere que actúa como analogo no funcional de la Coenzima Q, bloqueando el transporte de electrones en la cadena respiratoria que interviene en la fabricación del ATP de la mitocondria bacteriana, de hongos y de protozoarios. La Coenzima Q es una forma funcional que interviene que participa en el proceso de transprtación de electrones.

El Halquinol en forma no específica deprime el tono y la motilidad intestinal del musculo liso GI en animales sanos, propiedad que se puede extrapolar como causante de sus propiedades farmacológicas.

#### Residuos en tejidos

El desarrollo de resistencia al halquinol es raro), se reporta que tanto E.coli como Salmonella no han desarrollado resistencia in vitro. Se realizaron estudios en ratas,

trabajando el halquinol a las siguientes dosis vía oral: 0.2, 0.3 y 0.48 g/kg luego se procedió a realizar análisis de residualidad en los tejidos y no observaron efectos tóxicos. También se inyectó vía subcutánea el mismo fármaco en la piel de la ingle y axila de 24 ratas a dosis de 15.50, 75 y 150 mg/kg, se realizó necropsia dos semanas después de la medicación y se obtuvieron los siguientes resultados: se encuentran los ganglios linfáticos cercanos a la zona de aplicación con materia acumulada. Dietas de crecimiento estándar a 120 ppm de Halquinol durante 6 semanas, este no generó resistencia a E. Coli ni a ningún otro antibacteriano terapéutico comúnmente utilizado.

Se reporta que no se ha detectado residuos en sangre del medicamento administrado vía oral en animales experimentales y en humanos voluntarios que ingirieron el medicamento, para la detección de residuos en caninos y ratas se recolectan muestras de materia fecal que consumen el halquinol, con esto se determinó que este actúa como bacteriostático para Shigella Flexnerien caninos, reduciendo la presencia del agente.

Los rangos de residuos de halquinol en hígado es de 0.1 µg/ 1 mL a 0.01 µg/mL. Entre un 57 a 91%. En la legislación Europea no se evidencian límites máximos residuales, ni tiempo de retiro previo al sacrificio de animales.

Estudios realizados en alimentos para corderos medicados con halquinol a varias dosis, se encuentran en algunos grupos experimentales más eficiencia en la conversión alimenticia aunque no proporcional a la dosis suministrada además comenta que el aumento de la ganancia de peso es proporcional al estado e instalaciones en las que se encuentre el animal.

El halquinol es estable en premezclas y alimentos preparados por hasta tres meses.

## **ADMINISTRACIÓN Y DOSIS**

Vía oral en combinación con el alimento balanceado.

### **AVES**

- Pollos de engorde: 150 - 300 mg/kg peso vivo al día (50 g a 100 g ACTELION por tonelada de alimento balanceado, equivalente a 30 – 60 ppm de halquinol).
- Reproductoras: 150 mg/kg peso vivo al día (50 g ACTELION por tonelada de alimento balanceado, equivalente a 30 ppm de halquinol).
- Ponedoras (fase de crecimiento): 150 mg/kg peso vivo al día (50 g de ACTELION por tonelada de alimento balanceado, equivalente a 30 ppm de halquinol), durante la semana 9 hasta la semana 16.

### **CERDOS**

- Fase inicial: 600 mg/kg al día (200 g por tonelada de alimento balanceado, equivalente a 120 ppm de halquinol).
- Fase de crecimiento: 600 mg/kg al día (200 g por tonelada de alimento balanceado, equivalente a 120 ppm de halquinol).
- Fase de finalizado: 300 mg/kg al día (100 g por tonelada de alimento balanceado, equivalente a 60 ppm de halquinol).

### **CONTRAINDICACIONES**

Ninguna reportada.

### **PERIODO DE RETIRO**

No requiere.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y ALMACENAMIENTO**

- El producto deberá ser almacenado en lugares frescos y secos.

- Proteger de la luz solar y humedad.
- Conservar a temperatura entre 15°C a 35°C.
- Mantener el envase cerrado.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

## **ANTIBIOTICOS HIBRIDOS** doi: [10.1128/CMR.00077-17](https://doi.org/10.1128/CMR.00077-17)

Con el objetivo de buscar antibiotico solos o combinados, se recurrió al desarrollo de híbridos molèculares, para esto se fusionan diferenes agentes biológicamente activos y diferentes entre si para formar una entidad heteromérica que pueda consevar las actividades biológicas de cada uno de los compuestos conjugados. Esta entidad heteromérica se logra por medio de puentes covalentes, asimismo también se puede lograr la unión de dos compuestos en forma directa entre si.

Algunas empresas tratan de aumentar el tiempo de absorción de absorción de los antimicrobianos, para esto los disuelven en vehículos de lenta absorción, pero esta acción no se compara con la hibridización aquí discutida.

La idea de fabricar antibióticos híbridos tiene como objetivo suprimir la resistencia de las bacterias, de esta manera la terapia combinada se transforma en una monoterapia, atacando a las bacterias resistentes con un agente antimicrobiano en lugar de usar dos. Esto quiere decir que la hibridización puede alterar el espectro antibacteriano aumentandolo, sobre todo contra bacterias moderada o totalmente susceptibles, asimismo, es posible que el agente híbrido pueda también presentar un nuevo mecanismo de acción. Los antibióticos no se pueden conjugar entre si (antibiótico+antibiotico) porque se pueden unir con inhibidores enzimáticos, permeabilizadotes de membrana, sideroforos, y con inhibidores de bombas de eflujo celular.

Es interesane mencionar que la unión de un antibiotico al cual las bacterias son resistentes, con otro, puede rehabilitar la capacidad antibacteriana del primero. En la actualidad la mayoría de las formaciones de antibióticos híbridos se realizan con cefalosporinas. El primero (1976) fue cefamandol con omadine. Omadine conocido como pirition inhibe la síntess de ATP bacteriano y se le clasifica como quelante de metales.

La ciprofloxacina se ha usado para la creación de hibridos antibióticos, se ha combinado con Neomicina B.

El biofilm que protege a los antibióticos, parece ser inacivado por los antibioticos hibridos

**NANOMEDICINA** <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>**DRONES DE 20 NANOMETROS CARGADOS CON MEDICINAS**

■ La nanomedicina es la aplicación de estos pequeñísimos materiales para la prevención, detección, tratamiento o cura de enfermedades. ■ En 1995 se aprobó el primer medicamento encapsulado en nanopartículas, Doxil®, con aplicaciones anticancerígenas. Hoy, existen aplicaciones en oncología, neurología y cardiología, entre otras áreas de medicina. ■ En el año 2010, el potencial económico del mercado para la administración de fármacos fue estimado en más de mil millones de dólares y se espera que para 2021 sea de 136 mil millones de dólares.<sup>1</sup> ■ Existen varios retos importantes para su aplicación, entre otros los altos costos de desarrollo, protección de la propiedad intelectual y promoción de la innovación, actualización curricular y una regulación adecuada que permita evaluar sus riesgos y garantizar la calidad de los nanomateriales. NOTA-INCyTU | NÚMERO 032 | JULIO 2019

Nanomedicina: la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades y, en consecuencia, al entendimiento de los procesos patofisiológicos que intervienen en el origen y curso de una enfermedad determinada. Rojas et al. 2016

Esta definición abarca las 3 áreas principales que la nanotecnología debe satisfacer para fines médicos.

- 1. Liberación de fármacos e ingeniería de tejidos. Esta área se enfoca en el desarrollo de biomateriales nanoestructurados para construir sistemas que transporten y entreguen fármacos de manera controlada. O bien, en combinación con la biología celular, se puedan usar en el campo de la medicina regenerativa para reparar o reemplazar tejidos u órganos dañados ([Duncan, 2003](#), [Duncan y Gaspar, 2011](#)).
- 2. Diagnóstico. Esta rama de la nanomedicina se enfoca en el diseño de nanodispositivos con la finalidad de identificar una enfermedad a nivel celular o molecular por medio de nanosistemas de imagen o nanobiosensores, los cuales contienen un componente biológico capaz de detectar en tiempo real y con una alta sensibilidad un analito determinado ([Duncan y Gaspar, 2011](#)).
- 3. Terapia y diagnóstico (teranósticos). Aquí se busca diseñar y aplicar nanomateriales que identifiquen una patología y liberen moléculas terapéuticas simultáneamente y de manera controlada ([Janib, Moses y MacKay, 2010](#)).

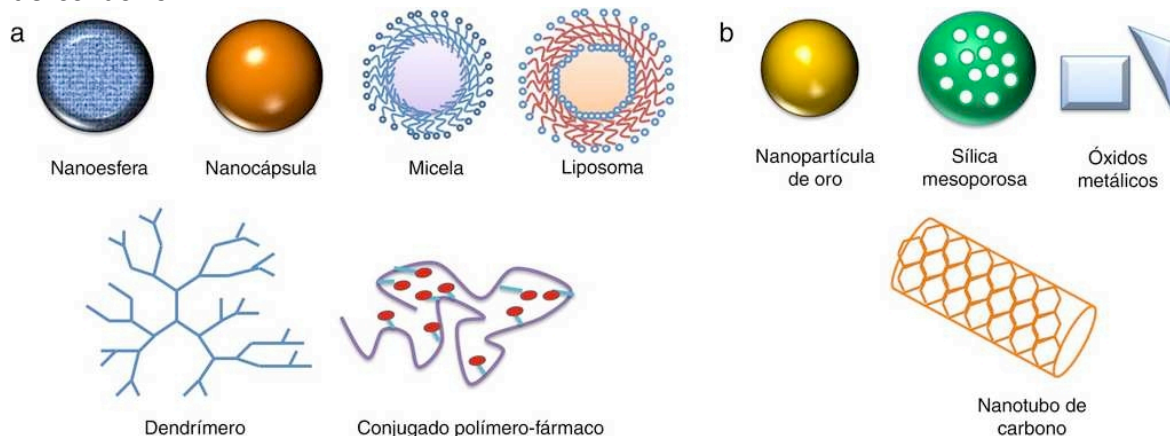
**Los nanosistemas de liberación de fármacos**

Históricamente, los sistemas de liberación se han desarrollado para modificar la vía de administración en beneficio del paciente, mejorar la biodisponibilidad, cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación para una nueva presentación y línea de venta. En contraste, la nanomedicina propone que los sistemas de liberación se deben desarrollar para identificar el sitio blanco, el cual puede ser un órgano, una célula, un compartimento celular (núcleo, citoplasma) o incluso, un organelo ([Maity y Stepensky, 2015](#)), dirigirse a él y entregar selectivamente su carga terapéutica. Además, que la entrega del fármaco deberá ser de manera controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético)

([Mura, Nicolas y Couvreur, 2013](#)) y que se podrán transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas (péptidos, proteínas y ácidos nucleicos). Los sistemas más sofisticados, llamados también plataformas multifuncionales de liberación de fármacos, incluirán componentes que permitirán rastrearlo por técnicas de imagen y servirán también para diagnosticar e identificar el estadio de una determinada patología ([Mura et al., 2013](#), [Kemp, Shim, Heo y Kwon, 2015](#), [Mura y Couvreur, 2012](#)).

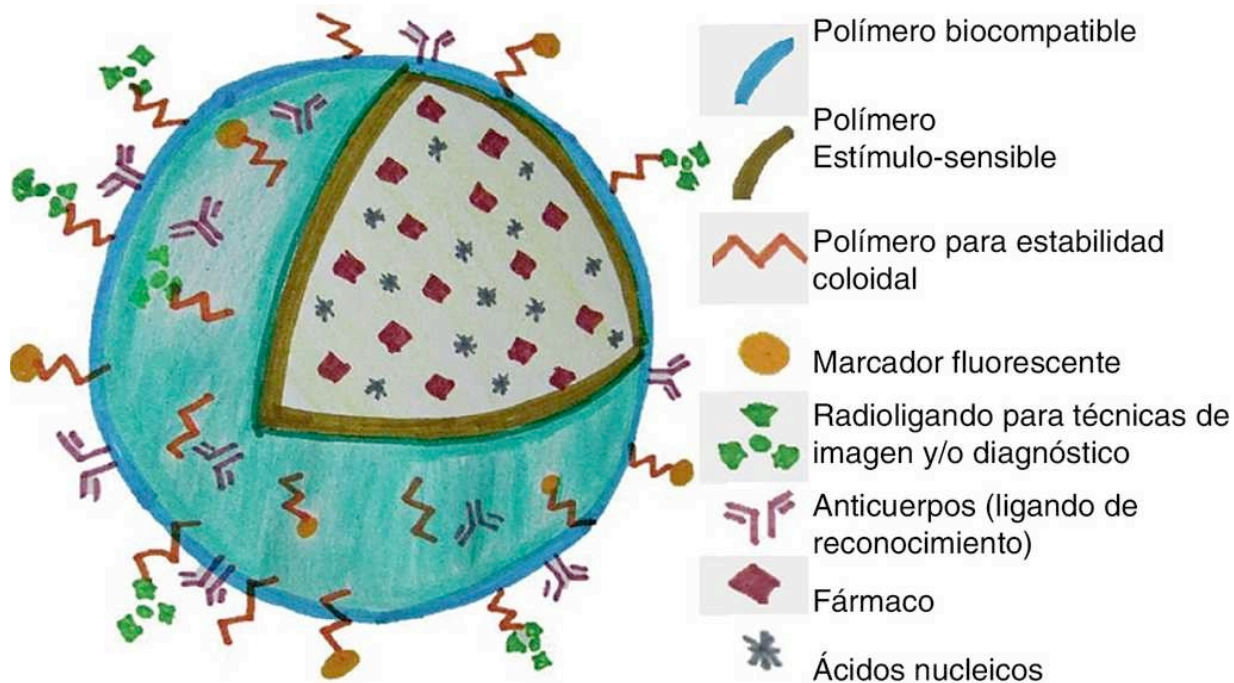
Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos, pero se pueden clasificar de manera muy general en 2 grandes grupos ([fig. 1](#)) ([Torchilin, 2014](#)):

- a. Nanoestructuras orgánicas. En este grupo se encuentran los materiales poliméricos con los que se construyen nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco.
- b. Nanoestructuras inorgánicas. Bajo esta clasificación están las nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa y nanotubos de carbono.



**Figura 1** Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) para el transporte y liberación de fármacos.

El estudio y la manipulación de las propiedades fisicoquímicas propias de cada una de estas tecnologías, junto con diversas estrategias de química de conjugación en combinación con la biología molecular, ha dado lugar a la construcción de plataformas altamente sofisticadas. La [figura 2](#) representa una nanoplataforma ideal que transporta un fármaco convencional y ácidos nucleicos que pueden ser ADN o ARN (terapia génica) para tener un efecto sinérgico en el tratamiento de algún padecimiento. Esta plataforma está compuesta de 3 sistemas poliméricos. Uno de ellos será el que reaccione ante un estímulo interno o externo, otro permitirá hacer el sistema biocompatible y un tercero brindará estabilidad fisicoquímica al sistema coloidal. La versatilidad de los polímeros permite además anclar marcadores fluorescentes y/o radioligandos para diagnosticar o estudiar la biodistribución del acarreador en diferentes órganos y tejidos. El anticuerpo permitirá que la nanoplataforma reconozca e interactúe específicamente con la célula blanco.



**Figura 2** Representación de una nanoplateforma multifuncional para terapia y diagnóstico.

De una manera general su efecto anti infeccioso se realiza por dos vías letales contra los microbios. Memorias del XLII Congreso Nacional de Buiatría –†Chihuahua, Chihuahua 2018

La primera es producir un desarreglo del potencial de membrana afectando su integridad y la segunda:

por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) conocidas como radicales libres de oxígeno,

por lo cual se considera que las nanopartículas actúan como nanocatalistas (Pelgriff y Friedman, 2013; Huh y Kwon, 2011).

Entre varias virtudes de las nanopartículas es que las son lo suficientemente pequeñas para paso intracápsular eficiente permitiendo que las células del organismo a todo nivel las absorban. Cuando administradas por vía intravenosa corren por la vías que utilizan partículas exógenas. Esto permite que las nanopartículas sean internadas en las células macrófagas por endocitosis y por los monocitos circulantes. En el caso de la presencia de infecciones muchos de los microbios (*Brucella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium*) que se refugian en los macrófagos son alcanzados por las nanopartículas y pueden estar portar agentes que las ataquen una nanopartícula de Titanio adsorbida con extractos cítricos que le permiten ejercer un efecto antiviral, antimicrobiano y antifungal, acciones que en este caso permiten atacar la metritis sin antibióticos. Lo interesante es que con esta terapia se puede dejar la vaca afectada en la línea de ordeña, debido a que la presencia de la nanopartícula de titanio utilizada no representa un peligro de salud a los consumidores de la leche proveniente de vacas tratadas con esta nanopartícula, El autor presentó el siguiente trabajo:

Determinar la eficacia ceftiofur y de nanopartículas de titanio durante el tratamiento de vacas lecheras con neumonía de diferentes grados. Memorias del XLII Congreso



Nacional de Buiatría –†Chihuahua, Chihuahua 2018

Se medicaron un total de 18 vacas en diferentes etapas de producción que mostraban enfermedades respiratorias de diferente intensidad.

De los 9 animales medicados con ceftiofur se observó que uno murió dos requirieron tratamiento doble, se considera que los animales que requirieron repetición de tratamiento con ceftiofur probablemente estaban afectados por cepas virales no susceptibles al antibiótico. Los animales tratados con ARCK presentaron una respuesta de recuperación rápida después de recibir dos dosis de 50 cc de ARCK, la efectividad de ARCK se puede postular que es considerable debido a sus propiedades terapéuticas.

El autor en sus múltiples experiencias de campo recientes, ha utilizado el ARCK en problemas de verrugas en toros, fungosis cutánea en perros y caballos con éxito.

TERAPEUTICA SUGERIDA COMO PRIMERA OPCIÓN PARA LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES DE LOS BOVINOS, SI NO MEJORA CLINICAMENTE USAR 2as OPCIONES

ACTINOBACILOSIS. . .	Yoduro de sodio iv
. . . Lengua de Madera	Penicilina estreptomycin 12 millones
ACTINOMICOSIS. . . .	Penicilina estrepto 12 millones, yoduros iv
. . . . Mandíbula de Caucho	
BOTULINISMO. . . . .	No se considera un tratamiento, vacuna preventiva
.....	
BRUCELOSIS. . . . .	Derivados del cloranfenicol. El autor ha utilizado nanomedicina con extractos cítricos con resultados por comprobar
. . . . Aborto contagioso	Penicilina estreptomycin 16 millones im + Oxitetraciclina
CARBON SINTOMATICO.	22mg/kg/dia por 5 días ó Oxitetraciclina 11mg/kg/día por 10 días
Mal de paleta, Matlazahuatl	ó Oxitetraciclina LA200 20 mg/kg. cada 3er día cuatro tratamientos ó Clortetraciclina 11mg/kg/dia en el alimento por 60 días, es posible que en la primera semana se presenten síntomas de diarrea, anorexia y pérdida de peso
COLIBACILOSIS. . . . .	Combatir la deshidratación y
Diarrea Blanca o estibal, de los recién nacidos, cólico del recién nacido.	Gentamicina en una dosificación de 4 a 5 mg por kilo de peso, cada 12 horas vía intramuscular,
DIFTERIA DE LOS TERNEROS.	Se puede complementar con enrofloxacin dosis múltiples 5 mg/kg SC por 5 días en forma combinada
Necrobacilosis, Estomatitis gangrenosa	Sulfametazina IV Combinada con oxitetraciclina
EDEMA MALIGNO	
Gangrena gaseosa	Penicilina benzatinica 40,000 UI/kg
Matlazahuatl	Oxitetraciclina
ENTEROTOXEMIA.	Lavar heridas con peróxido
Aventazon, cólico, riñón pulposo . . . . .	Laxar, liberar gas, penicilina benzatinica 40.000 UI/kg
ESTAFILOCOCCOSIS. .	Vacunar, bajar la dieta rica en concentrados
.....	
ESTREPTOCOCCOSIS.	Penicilina estreptomycin 4 ampolletas de 4 millones, ácido clávanico im, oxitetraciclina 10 mg/kg
Adenitis infecciosa. . . . .	Penicilina 40,000 UI/kg en presentación combinada, puede añadirse oxitetraciclina.
.....	En caso de mastitis el mejor a la fecha el ceftiofur que no tiene tiempo de retiro
FIEBRE CARBONOSA.	No es correcto la terapia con antibióticos, Pero en los casos endémicos, mayor es la prevención
.....	
GANGRENA CASEOSA.	Penicilina combinada 40,000 UI/kg
Matlazahuatl	Oxitetras y sulfas son recomendadas
HEMOGLOBINURIA BACILAR. Orina roja	Penicilina combinada 40,000 UI/kg + oxitetra 10 mg/kg cada tercer día, El tratamiento debe instituirse de inmediato, tardío no funciona bien

LEPTOSPIROSIS. . . . .	Penicilina combinada 40,000UI/kg + oxitetra 10 mg/kg
. . . . .	En cerveza de lata cuidar de lavar bien la tapa porque los
. . . . .	ratones orinan constantemente y son fuente de infección, se
. . . . .	reportan muertes rápidas en humanos por falta de higiene
LISTERIOSIS. . . . .	Penicilina combinada 40,000UI/kg + sulfametazina IV
. . . . .	
. . . . .	

#### LITERATURA CITADA

- 1.- Akimoto, Y., Nishimura, H., Komiya, M., Akira, K.K. & Tamura, T.: Ampicillin concentrations in human dental granuloma after a single oral administration of tolampicillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **32** (4): 566-567, Apr. 1988.
- 2.- Alonso, M.J., Bermejo, F., Reglero, A., Fernández-Cañón, J.M., González de Buitrago, G. and Luengo, J.M.: Enzymatic Synthesis of Penicillins. The Journal of Antibiotics. **41** (8): 1074-1084, Aug. 1988.
- 3.- Alvarez, E., Cantoral, J.M., Barredo, J.L., Diez, B. & Martín, J.F.: Purification to homogeneity and characterization of acyl coenzyme a: 6-amino penicillanic acid acyl transferase of penicillium chrysogenum. Antimicrobial Agents and Chemoteraphy. **31** (11): 1675-1682, Nov. 1987.
- 4.- Allpress, R.G. & Healthote, R.: Adverse Reactions in horses to intramuscular penicillin. The Veterinary Record. p.p. 411-412, Oct. 18, 1986.
- 5.- Backer, D.P., Belpaire, F.M., Bogaert, M.G. and Debackere, M.: Pharmacokinetics of sulfamerazine and antipyrine in neonatal and young lambs. Am. J. Vet. Res. **43** (10): 1744-1751, Oct. 1982.
- 6.- Baggot, J.D., Love, D.N., Raus, J. and Rose, R.J.: Oral dosage of penicilin V in adult horses and foals. Equine Vet. J. **22** 290-291 (1990).
- 7.- Barry, A.L. & Jones, R.N.: Propossed changes in interpretative criteria and potency of ampicillin and ampicillin / sulbactam disks for suceptybylity tests. Journal of Clinical Microbiology. **26** (4): 750-754, Apr. 1988.
- 8.- Barry, A.L., Ronald, N.J. and The Collaborative Antimicrobial Susceptibility Testing Group.: Criteria for Disk Susceptibility Tests and Quality Control Gluidelines for the Cefoperazone-Sulbactam Combination. Journal of Clinical Microbiology. **26** (1): 13-17, Jan. 1988.
- 9.- Bayer, A.S., Selecky, M., Babel, K., Hirano, L., Yih, J. & Parr, T.R.: Bactericidal interactions of A B lactan and B Lactamasa inhibitors in experimental pseudomonas auriginosa endocarditis caused by a constitutive over producer of type id - B lactamasa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **31** (11): 1750-1755, Nov. 1987.
- 10.- Bengtsson, B., Franklin, A., Luthman, J. & Jacobsson, O.: Concentrations of suphadimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. J. Vet. Pharmacol. Therap. **12**: 37-45, 1989.
- 11.- Bergeron, M.G., Mendelson, J., Harding, G.K., Mandell, L., Fong, I.W., Rachlis, A., Chan, R., Biron, S., Feld, R. & Segal, N.B.: Cetoperazone compared with ampicillin plus tobromacyn for severe biliary tract infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **32** (8): 1231-1236, Aug. 1988.
- 12.- Bevill, R.F.: Sulfonamides. Section 14. p.p. 717-726. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th ed. (1988).
- 13.- Binkhorst, G.J.: Antibiotic levels in bovine lacrimal fluid afer single application of ointments caontaining procaine benzylpenicillin plus dihidrostreptomycin and benzathine cloxacillin. The Veterinary Record. **121**: 124-125, Aug. 8 1987.
- 14.- Blue, J.T., Dinsmore, R.P. and Anderson, K.L.: Immune-mediated hemolytic anemia induced by penicillin in horses. Cornell Vet. **77**: 263-276, Feb. 13 1987.
- 15.- Brown, S.A.: Treatment of Gram-Negative Infections. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. **18**(6): 1141-1165, Nov. 1988.
- 16.- Bywater, R.J., Palmer, G.H., Buswell, J.F. and Stanton, A.: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Activity in vitro and bioavailability in the dog. Veterinary Record. **116**: 33-36, Jan. 12, 1985.
- 17.- Carter, G.K., Martens, R.J., Brown, S.A., & Martin, M.T.: Pharmacokinetics of sodium amoxicillin in foals after intramuscular administration. American Journal Veterinary Record. **47** (10), Oct. 1986.
- 18.- Carthy, F.D., Lindsey, J.B., Gore, M.T. and Notter, D.R.: Incidence and control of subclinical mastitis in intensively managed ewes. Journal animal science. **66**: 2715-2721, Apr. 14 1988.
- 19.- Coppoc, G.L.: Chemotherapy of Neoplastic Diseases. Section 15. p.p. 783-796. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th ed. (1988).
- 20.- Chen, Y.L., Hedberg, K., Barret, J.F., & Retsema, J.A.: Syntesis and B-lactamase inhibitory activity of thiazolyl penam sulfones. The Journal of antibiotics. **51** (1), Jan 1988.
- 21.- Dow, S.W.: Management of Anaerobic Infections. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. **18**(6): 1167-1182, Nov. 1988.
- 22.- Elson, A.L., Box, S.J. & Gilpin, M.L.: New Quinone antibiotics of the granaticin type isolated from strep/ tomyces lateritius. The journal of antibiotics. **51** (4): 570-572, Apr. 1988.
- 23.- Epstein, R.L., Ashworth, R.B. & Simpson, R.M.: Chloramphenicol concentrations in calf muscle tissue. Am. J. Vet. Res. **47** (9): 2075-2077, Sept. 1986.
- 24.- Farrington, D.O., Jackson, J.A., Bently, O.E. and Barnes, H.J.: Efficacy of sulbactam-ampicillin in an induced Pasteurella

- haemolytica* pneumonia model in calves. Am. J. Vet. Res. **48** (12): 1684-1688, Dec. 1987.
- 25.- Foulds, G., McBride, T.J., Knirsch, A.K., Rodríguez, W.J. and Khan, W.N.: Penetration of Sulbactam and Ampicillin into Cerebrospinal Fluid of Infants and Young Children with Meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **31** (11): 1703-1705, Nov. 1987.
- 26.- Fuchs, P.C., Barry, A.L. & Jones, R.N.: Evaluation of In Vitro Methods for Testing Susceptibility of Anaerobes to Ampicillin - Sulbactam and Amoxicillin Clavulanic Acid. Journal of Clinical Microbiology. **26** (6): 1246-1247, Jun. 1988.
- 27.- Gifford, G.A., Potter, A.A. and Babiuk, L.A.: Clinical and Pathological Evaluation of Sulbactam/Ampicillin for Treatment of Experimental Bovine Pneumonic Pasteurellosis. Can Vet. J. **29**: 142-148, Feb. 1988.
- 28.- Gilmour, N.J.L., Gilmour, J.S., Quirie, M. and Donachie, W.: Treatment of experimental pasteurellosis in lambs with clavulanic acid and amoxicillin. Veterinary Record. **126**(13): 311, Mar. 1990.
- 29.- Girard, A.E., Schelkly, W.U., Murphy, K.T. and Sawyer, P.S.: Activity of  $\beta$ -lactamase inhibitor sulbactam plus ampicillin against animal isolates of Pasteurella, Haemophilus, and Staphylococcus. Am. J. Vet. Res. **48** (12): 1679-1683, Dec. 1987.
- 30.- Goldstein, E.J.C. & Citron, D.M.: Comparative Activities of Cefuroxime, Amoxicillin - Clavulanic Acid Ciprofloxacin, Enoxacin and Ofloxacin against Aerobic and Anaerobic Bacteria Isolated from Bite Wounds. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **32** (8): 1143-1148, Aug. 1988.
- 31.- Grimshaw, W.T.R., Colman, P.J. & Petrie, L.: Efficacy of Sulbactam Ampicillin in the Treatment of Neonatal Calf Diarrhea. Veterinary Record. **121**: 162-166, Aug. 1987.
- 32.- Grimshaw, W.T.R. & Coleman, P.J.: The Plasma Kinetics of Sulbactam - Ampicillin Administered to Calves by the Intramuscular and Subcutaneous Routes. Br. Vet. J. **143**: 143-361, 1987.
- 33.- Grimshaw, W.T.R., Colman, P.J. and Weatherley, A.J.: The efficacy of sulbactam-ampicillin in the therapy of respiratory disease associated with ampicillin resistant Pasteurella species in housed calves. Veterinary Record. **12**: 393-396, Oct. 1987.
- 34.- Guard, Ch.L., Byman, K.W. and Schwark, W.S.: Effect of experimental synovitis on disposition of penicillin and oxytetracycline in neonatal calves. Cornell Vet. **79** (2): 161-171, 1989.
- 35.- Harper, R.C.: The responsible use of chloramphenicol in small animal practice. 2. Clinical considerations. J. Small Anim. Pract. **28**: 543-547, 1987.
- 36.- Horspool, L.J.I and McKellar, Q.A.: Disposition of oxitetracycline in horses ponies and donkeys after intravenous administration. Equine Vet. J. **22** 284-285 (1990).
- 37.- Hubbell, J.A.E., Muir, W.W., Robertson, J.T. and Sams, A.: Cardiovascular effects of intravenous sodium penicillin sodium cefazolin and sodium citrate in awake and anesthetized horses. Veterinary Surgery **16** (3): 245-250, 1987.
- 38.- Huber, W.G.: Aminoglycosides, Macrolides, Lincosamides, Polymyxins, Chloramphenicol, and Other Antibacterial Agents. Section 14. p.p. 748-771. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 5th. ed. (1982).
- 39.- Huber, W.G.: Antifungal and Antiviral Agents. Section 14. p.p. 772-781. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th ed. (1988).
- 40.- Huber, W.G.: Penicillins. Section 14. p.p. 727-739. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 5th ed. (1982).
- 41.- Huber, W.G.: Tetracyclines. Section 14. p.p. 740-747. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th. ed. (1988).
- 42.- Knifton, A. The responsible use of chloramphenicol in small animal practice. 1. Pharmacological considerations. J. Small Anim. Pract. **28**: 537-542, 1987.
- 43.- Lees, P., May, S.A., Hocke, R.E. and Silley, P.: Cephalixin in ponies: A preliminary investigation. Veterinary Record. **126**(26): 635-637, Jun. 1990.
- 44.- Longhofer, S.L.: Chemotherapy of Rickettsial, Protozoal, and Chlamydial Diseases. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. **18**(6): 1183-1196, Nov. 1988.
- 45.- Ming-Zen, P.L. and Richardson, T.: Preparation and Characterization of Immobilized  $\beta$ -Lactamase for Destruction of Penicillin in Milk. J. Dairy Sci. **70** (10): 2032-2039, May. 1987.
- 46.- McCaughey, W.J., Campbell, J.N. and Elliott, A.: Reduction of sulphadimidine contamination in pig feedingstuffs. Veterinary Record. **126**(5): 113, Feb. 1990.
- 47.- Murray, R.D., Allison, J.D. and Gard, R.P.: Bovine endometritis: Comparative efficacy of alfaprostol and intrauterine therapies, and other factors influencing clinical success. Veterinary Record. **127**(4): 86-90, Jul. 1990.
- 48.- Nouws, J.F.M., Mevius, D., Vree, T.B., Baakman, M. and Degen, M.: Pharmacokinetics, metabolism, and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine and of their N4-acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows. Am. J. Vet. Res. **49** (7): 1059-1065, Jul. 1988.
- 49.- Nouws, J.F.M., Mevius, D., Vree, T.B. and Degen, M.: Pharmacokinetics and renal clearance of sulphadimidine, sulphamerazine and sulphadiazine and their N4-acetyl and hydroxy metabolites in pigs. The Veterinary Quarterly. **11** (2): 78-86, Apr. 1989.
- 50.- Papich, M.G.: The  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Clinical Pharmacology and Recent Developments. Compendium Equine. **9**(1): 69-74, Jan. 1987.
- 51.- Papich, M.G.: Therapy of Gram-Positive Bacterial Infections. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. **18**(6): 1267-1285, Nov. 1988.
- 52.- Pérez, P.J., Rodríguez, A. y Aguilera, R.: Cloranfenicol intrapalpebral como tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa del ternero. Rvta. Cub. Cienc. Vet. **16** (3-4): 231-234, 1985.
- 53.- Poutrel, B., Serieys, F. and Ducelliez, M.: Efficacy of a germicidal post milking barrier-type teat dip in preventing

intramammary infections. Veterinary Record. 126(26): 638-640, Jun. 1990.

54.- Rizwi, I., Tan, A.K, Fink, A.L. and Virden, R.: Clavulanate inactivation of Staphylococcus aureus  $\beta$ -lactamase. Biochem. J. 258: 205-209. 1989.

55.- Schwartz, J.I., Jauregui, L.E., Bachmann, K.A., Martin, M.E. and Reitberg, D.P.: Multiple-Dose Pharmacokinetics of Intravenously Administered Cefoperazone and Sulbactam When Given in Combination to Infected, Seriously III, Elderly Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 32(5): 730-735, May. 1988.

56.- Soback, S., Kurtz, B. & Ziv, G.: Pharmacokinetics of phenoxymethyl penicillin (penicillin V) in calves. J. Vet. Pharmacol Therap. 10: 17-22, 1987.

57.- Soback, S., Bor, A., Kurtz, B. & Ziv, G.: Clavulanate-potentiated amoxicillin in vitro antibacterial activity and oral bioavailability in calves. J. Vet. Pharmacol. Therap. 10: 105-113, 1987.

58.- Sparks, S.E., Jones, R.L. and Kilgore, W.R.: In vitro susceptibility of bacteria to a ticarcillin-clavulanic acid combination. Am. J. Vet. Res. 49(12): 2038-2040, Dec. 1988.

59.- Step, D.L., Blue, J.T. and Dill, S.G.: Penicillin-induced hemolytic anemia and acute hepatic failure following treatment of tetanus in a horse. The Cornell Vet. 81 13-18 (1991)

60.- Sweeney, R.W., Beech, J. & Simmons, R.D.: Pharmacokinetics of ticarcillin and clavulanic acid given in combination to adult horses by intravenous and intramuscular routes. J. Vet. Pharmacol. Therap. 11: 103-108. 1988.

61.- Wilson, W.D.: Pharmacokinetics and estimated bioavailability of amoxicillin in mare after intravenous intramuscular and oral administration. Am. J. Vet. Res. 49 (10): 1688-1693, Oct. 1988.

62.- Woodnutt, G., Kernutt, I. and Mizen, L.: Pharmacokinetics and distribution of ticarcillin-clavulanic acid (timentin) in experimental animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 31 (11): 1826-1830, Nov. 1987.

## INFECCIONES BACTERIANAS COMUNES EN CERDOS

Bacterium	Disease	Age
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escherichia coli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreas neonatales</li> <li>• Diarreas en lechones</li> <li>• Diarrea pos destete</li> <li>• Mastitis Metritis Agalactia</li> <li>• Síndrome (MMA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 días</li> <li>- 7 – 4 días</li> <li>- 5 13 días</li> <li>- MARRANAS al posparto</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clostridium perfringens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteritis necrótica Tipo-C</li> <li>• Diarrea Tio A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – 7 días</li> <li>• 10 – 21 días cerdos desdestado</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmonella entérica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmonella typhimurium-</li> <li>• Diarrea ocasional</li> <li>• Septicemia- muerte</li> <li>• S. derby Diarrea</li> <li>• Ocasional</li> <li>• S. choleraesuis</li> <li>• Septicemias, diarrea</li> <li>• muerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerdos en desarrollo – desde</li> <li>• Nacimiento al destete y seguido</li> <li>•</li> <li>• Cerdos en crecimiento</li> <li>• Cerdos en finalización 12-16 semanas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lawsonia intracelulares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteropatía porcina proliferativa (ileitis)</li> <li>• Ileitis necrótica regional</li> <li>• Enteropatía porcina hemorrágica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerdos en crecimiento</li> <li>•</li> <li>• Cerdos en crecimiento</li> <li>• Cerdos en finalización y adultos jóvenes 16 a 40 semanas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brachyspira hyodysenteriae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disentería porcina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerdos en crecimiento y finalización 6 a 26 semanas</li> <li>• Afecta todas las edades en presentación primaria</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brachyspira plosicoli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espiroquetosis intestinal</li> <li>• “colitis”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerdos en crecimiento</li> </ul>

## BACTERIAS COMUNES AFECTANDO RESPIRATORIO Y OTRAS ENFERMEDADES DEL CERDO

• ORGANISMO	• ENFERMEDAD	• EDAD
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasteurella multocida (D)</li> <li>• Bordetella bronchiseptica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinitis atrófica progresiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 8 semanas</li> <li>• Distorsión nasal que persiste toda su vida</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycoplasma pneumoniae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneuomonia enzótica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerdos en crecimiento y finalización</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasteurella multócida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad respiratoria inducida por micoplasma (MIRD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cerdos en crecimiento y finalización-</li> <li>• Infección secundaria</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actinobacillus pleuropneumoniaed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuroneumonía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crecimiento y finalización puede durar hasta 10 semanas</li> </ul>

## ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS DOSIS (mg/kg)/GRUPO PARA BACTERIAS INVASIVAS EN PORCINOS

• FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS	• USOS RECOMENDADOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetraciclina</li> <li>• Doxiciclina 10 im, 10 a 30 en agua</li> <li>• Oxitetraciclina 10 a 20 en alimento</li> <li>• Chlortetracycline</li> <li>• Tetracycline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H. parasuis</li> <li>• L. intracelulares</li> <li>• E. coli (resistentes)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trimetoprim/ Sulfonamidas</li> <li>• 15 im</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>• <i>B. bronchiseptica</i></li> <li>• <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>S. suis</i></li> <li>• <i>S. hyicus</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>L. intracellularis</i></li> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Salmonella spp</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillinas: 40,000 ui im/kg</li> <li>• Procaine penicillin (Penicillin G)</li> <li>• Phenoxymethyl penicillin (Penicillin V)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. suis</i></li> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>A. pyogenes</i></li> <li>• <i>C. perfringens</i></li> <li>• <i>E. rhusiopathiae</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilinassintéticas: 10 mg/kg im</li> <li>• 10 hasta 20 mg en agua, 15 30 en alimento</li> <li>• Amoxicilina</li> <li>• Ampicilina</li> <li>• Plus ácido clavulánico (inhibidor de la beta-lactamas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. suis</i></li> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>A. pyogenes</i></li> <li>• <i>C. perfringens</i></li> <li>• <i>E. rhusiopathiae</i></li> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Salmonella spp</i></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cefalosporinas: 10 mg/kg im</i></li> <li>• Cefalexina (1st Gen)</li> <li>• Cefotiofur (3rd Gen)</li> <li>• Cefquinome (4th Gen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. suis</i></li> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>A. pyogenes</i></li> <li>• <i>C. perfringens</i></li> <li>• <i>E. rhusiopathiae</i></li> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Salmonella spp</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fluoroquinolones: 15 mg/kg im</i></li> <li>• Enrofloxacin</li> <li>• Danofloxacin</li> <li>• Marbofloxacin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. hyopneumoniae</i></li> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>• <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Salmonella spp</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Thiamfenicols:</i></li> <li>• Thiamphenicol 15 mg/ im, agua, alimento</li> <li>• Florfenicol</li> <li>• <b>Administrados juntos se ayudan</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>• <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>S. suis</i></li> <li>• <i>B. bronchiseptica</i></li> <li>•</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aminoglicósidos:</i></li> <li>• Estreptomycin 15 mg/kg im</li> <li>• Neomicin</li> <li>• Apramicin</li> <li>• Gentamicin 15 mg/kg im</li> <li>• Amikacin</li> <li>• <i>Aminociclitol:</i></li> <li>• Espectinomycin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Salmonella spp</i></li> <li>• <i>Staphylococcus spp</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Polimixina:</i></li> <li>• Colistina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Salmonella spp</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Macrólidos:</i></li> <li>• Tilosina</li> <li>• Tilvalosina</li> <li>• Espiramicin</li> <li>•</li> <li>• Tilmicosin</li> <li>•</li> <li>• <i>Triamilide:</i></li> <li>• Tulatromycin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. hyopneumoniae</i></li> <li>• <i>L. intracellularis</i></li> <li>• <i>B. hyodysenteriae</i> (resistente)</li> <li>•</li> <li>• <i>B. pilosicoli</i> (resistente)</li> <li>• Plus <i>A. pleuropneumoniae</i></li> <li>• <i>H. parasuis</i></li> <li>• <i>P. multocida</i></li> <li>•</li> <li>• <i>S. suis</i> (resistance)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lincosamidas:</i></li> <li>• Lincomycin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. hyopneumoniae</i></li> <li>• <i>M. hyosynoviae</i></li> <li>• <i>L. intracellularis</i></li> <li>• <i>B. hyodysenteriae</i></li> <li>• <i>B. pilosicoli</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pleuromutilinas:</i></li> <li>• Valnemulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. hyopneumoniae</i></li> <li>• <i>M. hyosynoviae</i></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>• Tiamulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. intracellularis</i></li> <li>• <i>B. hyodysenteriae</i></li> <li>• <i>B. pilosicoli</i></li> <li>• Plus <i>A. pleuropneumoniae</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Miscelaneas:</i></li> <li>• <i>Promotores de crecimiento:</i></li> <li>• Avoparcina</li> <li>• Virginiamicina</li> <li>• Bacitracina</li> <li>• Flavofosfolipol</li> <li>• Avilamicina</li> <li>• Carbadox</li> <li>• Olaquinox</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>• <i>B. hyodysenteriae</i></li> <li>• <i>E. coli</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anticoccidianos:</i></li> <li>• Toltrazuril</li> <li>• Salinomycin</li> <li>• Monensin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• <i>Isospora suis</i></li> <li>•</li> </ul>



TERAPEUTICA SUGERIDA COMO PRIMERA OPCIÓN PARA LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES DE LOS EQUINOS, SI NO MEJORA CLINICAMENTE USAR 2as OPCIONES. 2020

Organo tejido afectado	Enfermedad	Bacteria	Tratamiento
Sangre	Anthrax Fiebre esplénica	<i>Bacillus anthracis</i>	Suero Anticarbuncloso 1 ml/kg IV Penicilina G sódica/ potásica 50 mil UI/kg IV cada 6 horas. Oxitetraciclina 10 mg/kg IV cada 8 horas
	Fiebre	<i>Cociella burneti</i>	Benzilpenicilina 40,000UI/kg Oxitetra
	Septicemia	<i>Actinobacillus equuli</i>	idem
Pulmón	Glanders	<i>Actinobacillus mallei</i>	idem
	Melioidosis	<i>Pseudomona pseudomallei</i>	idem
	Influenza pneumonia	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	idem
		<i>Estreptococcus piogenes</i>	idem
		<i>Corinebacterium equi</i>	idem
		<i>Corinebacterium pseudotuberculosis</i>	idem
		<i>Pasteurella multócida</i>	idem
	Garrotillo	<i>Streptococcus equi</i> , <i>subsp. zooepidemicus</i>	Benzilpenicilina 40,000UI/kg Oxitetra
	Rodococosis equina	<i>Rhodococcus equi</i>	Rifampicina 5 mg/kg oral cada 12 horas. Eritromicina etilsuccinato 25 mg/kg oral cada 8 horas. Trimetoprim-Sulfadiazina 15 mg/kg IM cada 8 horas.
Intestino	Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	NO TRATAMIENTO
	Enteritis	<i>Escherichia coli</i>	Eritromicina - Tetraciclinas - Combinaciones de sulfamidas con otros
		<i>Salmonella typhimurium</i> / <i>Escherichia coli</i> / <i>Kiebsiella</i> sp. <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> / <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	<i>OXITETRACICLINA</i> 10 mg/kg vía IV cada 12 hs. <i>ENROFLOXACINA</i> 5 mg/kg vía IM cada 24 hs. <i>BISMUTO</i> <i>SUBSALICILATO</i> (suspensión) 5 ml/kg cada 12 horas.
		<i>Salmonella</i>	<i>Oxitetra + Penicilina</i> <i>benzilica</i> 40,000UI/kg

ORINA	Cistitis	<i>Leptospira Pomona</i>	Ceftiofur Gentamicina cefidorocol
		<i>Leptospira hyos</i>	idem
		<i>Escherichia coli</i>	idem
	Nefritis purulenta	<i>Actinobacillus equuli</i>	idem
	Pielonefritis	<i>Corinebacterium renale</i>	idem
PIEL MÚSCULO	Abceso de la cruz	<i>Brucella abortus</i>	idem
	Poll evil BURSITIS NUCAL	<i>Actinomyces bovis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Onchocerca cervicalis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus equi</i> <i>Streptococcus zooepidemicus</i>	Debridar con peroxido inyecciones locales con penicilina estrepto
	Tetanos	<i>Clostridium tetani</i>	Penicilina combinada 40,000UI/kg + oxitetrasero antitetánico, sedantes, relajantes musculares y terapéutica de apoyo. Se desinfecta el ombligo utilizando agua oxigenada 3 volúmenes. Si hubiera una herida presente se la desbrida y se aplican agentes oxidantes. El potrillo tiene que permanecer en un box a oscuras, bien ventilado y silencioso
	Edema maligno Gangrena gaseosa	<i>Clostridium septicum</i>	Drenaje con peroxido, inyecciones tópicas de penciliana
	Dermatitis necrótica Linea blanca del casco	<i>Fusobacterium o</i> <i>Sphaerophorus</i> <i>Necróphorus</i>	Metronidazol y penicilina
	Granuloma estafilococico Impetigo	<i>Estafilococcus aureus</i>	Benzilpenicilina 40,000 U/kg, amoxiclav cada 8 horas 5 dias

	Adenitis equina Paperas	<i>Streptococcus equi</i>	Terapia de soporte, suero antitetánico, sedantes, relajantes musculares y terapéutica de apoyo. Se desinfecta el ombligo utilizando agua oxigenada 3 volúmenes. Si hubiera una herida presente se la desbrida y se aplican agentes oxidantes. El potrillo tiene que permanecer en un box a oscuras, bien ventilado y silencioso Penicilina G sódica- potásica 40 mil UI/kg IV cada 6 horas. Oxitetraciclina 10 mg/kg IM Fenilbutazona 2 - 4 mg/kg IV Meglumina de Flunixin 1 mg/kg IV cada 12 - 24 horas. Furosemida 2 - 4 mg/kg IV
	Linfangitis ulcerativa	<i>Corinebacterium pseudotuberculosis</i>	Penicilina benzilica 12 millones IM, Oxitetra 15 mg/kg
	Heridas	<i>Streptococcus piogenes</i>	Lavado debridado de la herida, en ocasiones inyectar penicilina sodica en los alrededores de la lesion, Ka oerfusion intravenosa tambien es un recurso
		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Lavado debridado de la herida, en ocasiones inyectar penicilina sodica en los alrededores de la lesion, Ka oerfusion intravenosa tambien es un recurso
		<i>Bacteroides spp</i>	Lavado debridado de la herida, en ocasiones inyectar penicilina sodica en los alrededores de la lesion, Ka oerfusion intravenosa tambien es un recurso
		<i>Proteus mirabilis</i>	Lavado debridado de la herida, en ocasiones inyectar penicilina sodica en los alrededores de la lesion, Ka oerfusion intravenosa tambien es un recurso
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Lavado debridado de la herida, en ocasiones inyectar penicilina sodica y gentamicina en los alrededores de la lesion, Ka oerfusion intravenosa tambien es un recurso
		<i>Actinobacillus mallei</i>	
ARTICULACIONES	Articulación infectada	<i>Actinobacillus equuli</i>	Gentamicne ceftiofur via intra articular, Perfusion intavenosa con gentamicina, hacer torniquete y por via IV admnistrar genta of ceftio diluidos en sol salina dejar por 30 minutos, soltar torniquete, Enro NO causa inflamación y necrosis. Endoscopios para celular permiten ver el interior de la articulaci3n o de la bursa articular para un buen diagnóstico y tratamiento,
	Bursitis	<i>Corinebacterium equi</i>	Dexametasona intra bursa, penicilina estreptomycin combinada 12 millones

OTRAS	Muermo	<i>Burkholderia mallei</i>	<p>Letalidad que puede llegar al 50% a pesar del tratamiento</p> <p>:<i>Tratamiento intensivo inicial</i> (mínimo 10-14 días):</p> <p>Ceftazidime 2 g c/ 6 hs i.v. o</p> <p>Meropenem 1 g c/ 8 hs i.v. o imipenem 1 g c/6 hs i.v.</p> <p>con o sin</p> <p>Trimetoprim/Sulfametoxazol 8/40 mg/Kg c/12 hs i.v.</p> <p><i>Tratamiento de erradicación</i> (mínimo 3 meses):</p> <p>Trimetoprim/Sulfametoxazol 8/40 mg/Kg c/12 hs v.o.</p> <p>con o sin</p> <p>Doxiciclina 100 mg c/12 hs v.o.</p> <p>Piperacilina, gentamicina, claritromicina y azitromicina también tienen actividad contra <i>B. mallei</i></p>
	Metritis contagiosa equina	<i>Tayloria equigenitalis</i>	<p>Lavado uterino Gentamicina por 3 a 5 días</p> <p>En garañon lavados agua y jabón neutro, eliminar esmegma aplicar clorhexidina al 4% y nitrofurazona durante 5 días, Lavado con Arck 5 días seguidos</p>
	Pneumovagina y Aborto	<i>Salmonella abortus equi</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> , y <i>Staphylococcus aureus</i> .	<p>Penicilina combinada 40,000UI/kg</p> <p>Oxitetra</p> <p>Arck intrauterino</p> <p>Lavados uterinos</p> <p>Penicilina benzilica 16 millones IM</p>
	Aborto	<i>Salmonella abortus equi</i>	
		<i>Leptospira interrogans</i>	



Recomendaciones de **TERAPIA EN INFECCIONES RESPIRATORIAS EN PERROS** con énfasis en primera y segunda opción

<b>Infección</b>	<b>Antibiótico</b>	<b>Comentarios</b>
Rinitis	1. Penicilina benzilica 40,000UI/kg 2. Doxiciclina (10 mg/kg PO por 7-14 días). 3. Amoxicilina (10 mg/kg PO por 7-14 days).	.En casos crónicos la benzilpenicilina es la mayor solución.
Traqueitis and bronquitis	1. Penicilina benzilica im 40,000UI 2,-Doxiciclina (10 mg/kg PO S por 7-14 días). 3. Amoxicilina (10 mg/kg PO por 7-14 days).	Realizar chequeos de presencia de bacterias. En problemas crónicos la benzilpenicilina produce resultados
Pneumonia	A. 1. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID). 2. Doxiciclina (10 mg/kg PO SID). B. Ampicilina (20 mg/kg IV TID). C. Ampicilina (20 mg/kg IV TID) con enrofloxacin (5 mg/kg SC. Clindamicina (5-10 mg/kg IV BID) alternativo a ampicilina. Duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y radiográfica.	A. El tratamiento oral es para pacientes externos. NOTA la doxiciclina es en primera instancia para casos leves cuando sospecha la presencia de Mycoplasma o Bordetella. B. Para pacientes estables hospitalizados. C. Terapia combinada para pacientes no estables, con riesgo de sepsia, requieren oxígeno o después de una prueba de sensibilidad.
Pneumonía por Aspiración	1. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID). 2. Ampicilina (20 mg/kg IV TID) con enrofloxacin (5 mg/kg SC o PO SID). Duración del tratamiento es de 4 a 6 semanas	Iniciar tratamiento IV si posible, cambiando a vía oral cuando estable. Terapia combinada se reserva para pacientes con riesgo de sepsis o por info de prueba de sensibilidad.
Pitorax	1. Ampicilina (20 mg/kg IV TID) con enrofloxacin (5 mg/kg SC o PO SID). Tratamiento dura 4 a 6 semanas, se aumenta de acuerdo a signos clínicos	Iniciar tratamiento IV si posible, cambiando a vía oral cuando estable. Hacer cultivos y pruebas de sensibilidad con citología de líquido pleural por toracocentésis

## TERAPIA ANTIBIÓTICA EN INFECCIONES REPRODUCTIVAS EN PERROS

INFECCIÓN	ANTIBIOTICO	COMENTARIOS
Vaginitis Juvenil	Usual no necesaria.	Clorhexidina tópica ó antiseptico suave similar.
Vaginitis adulta	Tomar muestras y esperar pruebas de sensibilidad	clorhexidine o similar puede ser suficiente. Investigar la causa primaria para tratamiento exitosos a largo plazo.
Metritis Aguda	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID por 5-7 días).</li> <li>2. TMP/sulfa (15 mg/kg PO BID por 5-7 días).</li> <li>3. Enrofloxacin (5 mg/kg IV SID por 5-7 días) en caso de infecciones que ponen en riesgo su vida.</li> </ol> <p>Se puede considerar la aplicación Intra-uterina de antibioticos con penicilinas (40,000UI/KG) o cefalosporinas o sumadas como terapia sistémica.</p>	<p>Administrar terapia de soporte con líquidos IV + oxitocina, PGF-2<math>\alpha</math>, análogos de PGF-2<math>\alpha</math> analogues, incluyendo calico si necesario.</p> <p>NOTA Los cachorros y mininos deben separarse de la madre y alimentarlos con leche de reemplazo por possible toxicidad de los antibióticos como enrofloxacin, TMP/sulpha.</p>
Endometritis/ hiperplasia cística endometrial	<p><b>En endometritis aguda:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID por 5-7 días). El autor recomienda además benzilpenicilina 40,000UI/kg</li> <li>2. TMP/sulpha (15 mg/kg PO BID por 5-7 días).</li> </ol> <p>Se puede optar por terapia intra uterine con antibióticos a base de penicilina ó cefalosporinas, sumandose a terapia sistémica. El autor recomienda además benzilpenicilina 40,000UI/kg.</p> <p><b>En casos de desecho uterino continuo y por endometritis caudada durante la monta (BIE):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. TMP/sulfa (15 mg/kg PO BID por 4 días). El autor recomienda además benzilpenicilina 40,000UI/kg</li> </ol> <p><b>Endometritis Crónica:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. TMP/sulpha (15 mg/kg PO BID por hasta 2 semanas + benzilpecilina 40,000UI/kg</li> <li>2. Enrofloxacin (5 mg/kg PO SID por hasta 2 semanas – terapia+ . El autor recomienda además benzilpenicilina 40,000UI/kg.</li> </ol> <p>Se puede complementar con antibióticos intrauterinos como penicilinas ó cefalosporinas, como suplemento a la terapia sistémica</p>	<p>En casos de endometritis aguda o crónica, con presencia de líquidos provenientes del útero se puede administrar aglepristone (10 mg/kg SC, dos dosis con 24 horas de intrvalo ó PGF-2<math>\alpha</math>/análogos de PGF-2<math>\alpha</math> como el cloprostenol 1 <math>\mu</math>g/kg SC).</p>
Piometra Es usual en perras que nunca fueron preñadas	<p><b>Tratamiento Medico:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enrofloxacin (5 mg/kg PO SID or 5-6 días) . El autor recomienda además benzilpenicilina 40,000UI/kg</li> <li>2. Amoxicilina/clavulanat (12.5 mg/kg PO BID por 5-6 días) El autor recomienda además benzilpenicilina 40,000UI/kg .</li> </ol>	<p>Aglepristone (10 mg/kg SC) en los días 0, 2, 5 y 8 (o en los días 0, 1 y 7). Si necesario añadir con PGF-2<math>\alpha</math>/análogos de PGF-2<math>\alpha</math> como el cloprostenol 1 <math>\mu</math>g/kg SC en los días 2-6).</p>

Antibióticos útiles contra **ENTEROPATÓGENOS** específicos **EN PERROS**, tomado en cuenta que las infecciones gastrointestinales son autolimitantes y la antibioticoterapia es en ocasiones no necesaria

INFECCIÓN	ANTIBIÓTICO RECOMENDADO	COMENTARIOS
Camphylobacter spp	Eritromicina 15 mg/kg PO BID 5 mínimo días 10 días si necesario	
Clostridium perfringes	Amoxicilina 10 mg/kg BID 5 mínimo hasta 10 días Metronidazole 20 ,g/kg en perros 60 mg dosis total en gatos PO BIS por 5 – 7 días	
Salmonella spp	Sulfas no absorbibles ptalisulfatiazol	

### RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CONTRA INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN PERROS Y GATOS

INFECCIÓN	DIAGNOSTICO	ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
Cistitis esporádica en perros y gatos	Realizar el análisis de orina y cultivos para realizar pruebas de sensibilidad. Es útil el cultivo de muestras en el consultorio.	Amoxicilina (10 mg/kg PO BID por 5 days) [11-15 mg/kg PO TID . Sulfa/TMPb 15 mg/kg PO BID por 3-5 días).	El tratamiento se debe iniciar una vez conocido el resultado de las pruebas de sensibilidad en los cultivos de orina. Si tardan mas de 24 hs entonces iniciar el tratamiento La Amoxicilina es un antibiótico tiempo dependiente, y debe administrarse dos veces al día para asegurar una concentración continua en la orina. La administración de un analgésico de inmediato es recommendable. En machos auscultar la prostata en casos de inflamación de a misma. Investigar clinicamente las posibilidades de condiciones de predisposición a la infección..
Cistitis recurrente en perros y gatos	Hacer análisis de orina, cultivos y pruebas de sensibilidad. Es preferable que los análisis se realicen en un laboratorio externo	Amoxicilin (10 mg/kg PO BID) [11-15 mg/kg PO TID. Sulfa/TMPb (15 mg/kg PO BID). Duración de los tratamientos: En reinfeccion – 3-5 days, como una cystitis esporádica; Eliminación incompleta – 3-14 días, tiempos que dependen de la causa.	Repetir cultivos cuando no existe respuesta clínica
Bacteruriasubclínica en perros y gatos	Realisar analisis de orina y hacer cultivos para identificar las bacterias causales.	En estos casos los antibióticos no se recomiendan sobre todo si no has mejoría clínica.	
Infecciones asociadas con urolitiasis por estruvita en perros	Realizar análisis de orina y cultivos para pruebas de sensibilidad antibiótica.	Amoxicilina (10 mg/kg PO BID) [11-15 mg/kg PO TID]. Amoxicilina/clavulanato [encaso de presencia de Estafilococos] (12.5 mg/kg IM, SC o PO BID) [12.5-25 mg/kg PO TID]. Continuar tratamiento por 7 días.	Perros con cistitis sin síntomas clínicos, deben ser medicados solo bacterias productoras de ureasa es detectada, como son los estafilococos y Proteus.



<b>INGREDIENTES PRESENTES EN PRODUCTOS PARA LIMPIAR EL OIDO EN PERROA</b> <b>TIPO DE AGENTE</b> Ceruminolíticos	<b>EJEMPLOS DE INGREDIENTES EN LOS PRODUCTOS PARA LIMPIAR EL OIDO EN PERROS</b>	<b>MODO DE OF ACCIÓN</b>	<b>OTOTOXICIDAD</b>
	Calcio sulfosucinat, urea peroxido, escualenu, hexametil tetracosane, propilen glicol, glicerín, aceites minerales.	Ablandan y disuelven el cerumen. Necesita de 10--15 minutos para surtir efecto.	La mayoría de los cerumenolíticos, con la excepción del escualeno, son ototóxicos como el propilen glicol >10%, el sulfosuccinato, el glicerol, el peróxido de urea, la etanolamina, en consecuencia no deben usarse cuando la membrana timpánica se encuentra perforada.
Agentes desecantes	Ácido salicilico, ácido bórico 2%, ácido acetico 2%, ácido láctico, ácido benzoico, alcohol isopropilico, aluminio acetato.	Secan el canal de la ojeja evitando la maceración del epitelio.	Es posible que irriten el canal y no deben usarse en exceso, y no usar cuando el canal está ulcerado. Ácido acético, acetato de aluminio, isopropil alcohol y ácido salicilico los cuales pueden ser ototóxicos Vigilar que la membrana timpánica no este dañada. Se pueden diluir con solución salina lo cual puede ser benéfico.
Antimicrobianos	Clorhexidina, ácido láctico, ácido bórico 2%, ácido acético 2%, ácido salicilico, lisozima, péptidos antimicrobianos, Tris-EDTA (es usual que se combiinen con otros productos.	Bacteriostáticos directos y/o con acción bactericida, sobre todo la clorhexidina. Tienen efectividad contra Malassezia pachydermatis	La clorhexidina no es ototóxica en concentraciones bajas (0.05% y 0.15%) puede ser ototóxico a > 2%. Tris-EDTA es seguro en su uso si la membrana timpánica no está dañada.

**ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA INFECCIONES DE LA PIEL SUPERFICIALES Y PROFUNDAS EN PERROS. ES RECOMENDABLE EL ANÁLISIS DE LABORATORIO**

<b>PROBLEMA</b>	<b>ANTIBIÓTICOS</b>	<b>COMENTARIOS</b>
<b><i>PIODERMAS SUPERFICIALES – limitadas al stratum corneum. El tratamiento tópico parece ser suficiente.</i></b>		
Intertrigo (dermatitis de los pliegues de la piel)	No es necesario aplicar antibióticos sistémicos. Pero el autor recomienda una aplicación de benzilpenicilina 40,000UI/kg	Recortar el pelo alrededor del pliegue del labio Aplicar desinfectante tópico como clorhexidina o un desecante como ácido bórico como sea necesario Se puede aplicar un antibiótico, ácu-di fusídico BID, 5 a 7 días se continua la presencia de bacterias. La nanopartícula de titanio con cítricos adsorbidos es muy eficaz. Que también se puede usar como aspersor leve como preventivo.
Dermatitis piotraumática o punto caliente	Antibióticos inyectados no son necesarios, pero el autor aplica 40,000UI/KG de benzilpenicilina como preventivo de infecciones oportunistas lo cual es útil en la foliculitis o furunculosis piotraumática, en las cuales puede existir presencia de lesiones alrededor en forma de pápulas, pústulas o furúnculos.	Cortar el pelo a ras Aplicar un desinfectante tópico como clorhexidina, o un agente desecador como el ácido bórico o acético, tanto como seneceseite. Antibióticos tópicos son otra mas opción como el ácu-di fusídico con betametazona BID Evitar traumas usando un collar de protección con betametazona BID por 5 hasta 7 días Es útil aplicar un anti prurítico o analgésico
<b><i>En piodermas superficiales – se involucra la epidermis y el folículos piloso o ambos. No existe Penetración de la membrana basal o ruptura del folículo piloso. El shampoo puede ser la primera elección. Se puede aplicar una benzilpenicilina en dosis de 40,000UI/kg</i></b>		
Impétigo canino	Si no existe respuesta al primer tratamiento considerese una terapia igual a la de foliculitis.	Shampú Lavar area afectada por una semana y luego cada tercer día.

<p>Foliculitis superficial Ejemplos: Juvenil folliculitis Bacteriana superficial Foliculitis (la más común, secundaria a alergias, hipotiroidismo Folliculitis pirotraumática</p>	<p><b>cuando no responde a la terapia tópica:</b> Benzil penicilina 40,000UI/kg 1. Clindamicina (5.5 mg/kg PO BID) or 11 mg/kg PO SID). 2. Amoxicillin/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) or 1<sup>a</sup> generación cefalosporina, e.g. cefalexina (25 mg/kg PO BID) o cefadroxil (20 mg/kg PO BID).</p>	<p>➤Shampoo Lavar 2 veces a la semana por 2 a 3 semanas. Para continuar una vez a la semana por dos semanas, y después como sea necesario</p>
<p>Pioderma Superficial invasiv Síndroe de sobrecrecimiento bacteriano Îodermas Mucocutaneos</p>	<p>La terapia tópica no se recomienda</p>	
<p>Pioderma superficial Felino</p>	<p><b>Con infección confirmada:</b> 1. Clindamicina (5.5 mg/kg PO BID) o 11 mg/kg PO SID). 2. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) o 1<sup>a</sup> generacion cefalosporin, e.g. cefalexina (25 mg/kg PO BID) o cefadroxil (20 mg/kg PO BID).</p>	<p>En gatis el pioderma superficial es mas raro que en perro Posibles causas son las alergias o inmunosuresion, las que deben descartarse- La inmuno supresion debe descartarse Los tratamientos tópicos en gatos no son recomendables</p>
<p><b>Piodermas profundos</b> –En esta se encuentra involucrado el folículo y la dermis que lo rodea por la ruptura de la pared follicular. El pioderma focal profundo se puede manejar topicamente, usando una preparación que tenga un efecto limpiador del folículo. Los antibióticos sistémicos ses deben usar solo cuando existen lesiones diseminadas, en tal caso se usan combinados con terapia tópica. La recomendaciones mas comunes relacionadas con la duración de la terapia sistémica, consisten en continuar por 2 semanas después de que desaparecen los síntomas clínicos.</p>		
<p>Furunculosis interdigital, carpal y de la mandíbula</p>	<p>1. Clindamicina (5.5 mg/kg PO BID) o 11 mg/kg PO SID). 2. Amoxicilina/clavulanate (12.5 mg/kg PO BID) or 1<sup>a</sup> generación de cefalosporinas, e.g. cefalexina (25 mg/kg PO BID) o cefadroxil (20 mg/kg PO BID)</p>	<p>Suplementar con shampoo antimicrobiano, de preferencia con efecto limpiador del folículo.</p>
<p>Pioderma de los callos</p>		<p>Regimen sugerido de teatamiento: Aplicar 2-3 veces por semana por 1 a 3 semanas. Seguido de una vez a la semana. Y continuar como sea necesario El tratamiento Focal puede ser mas frecuente</p>

<p>Granuloma de Níck Furunculosis traumática Forunculosis piotraumática Furunculosis profunda Celulitis Furunculosis de la mandibula del gato</p>	<p>1. Clindamcina (5.5 mg/kg PO BID) o 11 mg/kg PO SID). 2. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) o 1ª generación cefalosporin, e.g. cefadroxil (20 mg/kg PO BID).</p>	<p>Lavados locales con clorhexidine una o dos veces al día Diferenciar del acné felino (acúmulo de queratina sin infección bacteriana) que no requiere de tratamiento sistémico</p>
---	--	---

***Pioderma Meticilino-resistente por Staphylococcus pseudintermedius (MRSP– resistente a todos los beta-lactámicos con asociación con multi-resistencia. Se deben realizar cultivos y son sensibilidad se debe estudiar y evaluar para cada paciente.***

<p>Pioderma MRSP</p>	<p>La terapia sistémica debe retirarse y darle prioridad a la terapia tópica. En el caso de que sea necesaria de la terapia con antibióticos: Evitar los beta-lactámicos. Se debe utilizar el patron de Resistencia para hacer un tratamiento individual</p>	<p>Se recomiendan los shampoos antisépticos como: (clorhexidina, benzoil peroxido, o etil lactato). El unguento de Mupirocin al 2% se puede usar contra el pioderma focal cuando no responde al tratamiento con antisépticos. Como sea possible los animales afectados deben aislarse lejos de otros pacientes (en especial lejos de los inmunodeprimidos) Evitar la posibilidad de transmitir por fomites la MRSP de los pacientes (manos, ropa, instrumentos, etc.) Serecomienda desinfectar los cuartos y jaulas.</p>
----------------------	--	--

Elección de antibióticos para el tratamiento de celulitis, absesos, infecciones del saco anal, infecciones de uñas y quemaduras. Dar Prioridad para aplicar el tratamiento empírico y los ajustes necesarios des pues de recibir los análisis de laboratorio, cultivos y de sensibilidad antibiótica.

**Antibioticus**

**Comentarios y recomendaciones**

**Problema**

Celulitis o abscesos (después de lesiones por mordidas)

***Si se necesitan antibióticos:***  
 1. Clindamicina (5.5 mg/kg PO BID o 11 mg/kg PO SID) o amoxicilina (20 mg/kg PO BID).  
 2. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID).

Posible resolverlo con drenaje, lavado y debridación  
 Enjuagar la cavidad con desinfectantes no irritantes como la clorhexidina al 0.05 – 0.2%  
 Si se necesita de terapia sistémica, primero realizar cultivos y pruebas de sensibilidad.

Abcesos e infecciones del saco anal

***Terapia sistémica recomendada:***

En casos leves se drena y se enjuaga el saco con antisépticos suaves como clorhexidina con el paciente bajo anestesia

1. Clindamicin (5.5 mg/kg PO BID o 11 mg/kg PO SID)  
 2. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) o 1ª generación cefalosporina como cefalexina 25 mg/kg PO BID o cefadroxil 20 mg/kg PO BID).

En caso de optar por terapia sistémica, primero realizar cultivos y prueba de sensibilidad antibiótica. Continuar la terapia por una semana después de que los síntomas clínicos desaparezcan.  
 En casos recurrentes de infección del saco anal, se debe investigar a fondo las posibles causas, y dado el caso se procede a la extirpación quirúrgica del saco anal

Fístula perianal proceso inmuno mediado en el cual las células T atacan las células hepatoides, y las glándulas sebáceas y apócrinas de la región perianal

La causa de estas afecciones necesitan de una terapia inmuno moduladora como la ciclosporina y tacrolimus aplicado tópicamente.  
***Se recomienda una terapia sistémica con antibióticos por la posibilidad de una infección secundaria:***  
 1. Clindamicina (5.5 mg/kg PO BID o 11 mg/kg PO SID) – para infecciones por cocos, aunque menos efectiva contra bacilos.  
 2. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) o 1ª generación cefalosporina como: cefalexina 25 mg/kg PO BID o cefadroxil 20 mg/kg PO BID).

Lavar el área diario con clorhexidina al 0.05 – 0.2%.  
 Hacer cultivos y pruebas de sensibilidad antibiótica antes de aplicar antibióticos. La duración del tratamiento es variable depende de la respuesta de la terapia inmunomoduladora, como la cicatrización y la ulceración de la fístula.

Infecciones de la cama ungueal, como paroniquia, infecciones bacterianas o de afecciones de la piel alrededor de la uña

La terapia tópica es la prioridad

**Como terapia sistémica se sugiere:**

1. Clindamicina (5.5 mg/kg PO BID o 11 mg/kg PO SID)
2. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) or 1ª generación cefalosporina como la cefalexina 25 mg/kg PO BID o cefadroxil 20 mg/kg PO BID).

**Infecciones bacterianas simples de la cama ungueal:**

Empapar en forma repetida con soluciones con antisépticos o shampoos que contengan clorhexidina o etil acetato.

El autor utiliza rociar con nanopartículas cargadas con extractos cítricos.

**Infecciones de la cama ungueal en varios dedos:**

Aplicar antibióticos sistémicos pero antes cultivos y pruebas de sensibilidad antibiótica

El autor utiliza rociar con nanopartículas cargadas con extractos cítricos.

**Infecciones de la cama ungueal por otras enfermedades:**

Identificar la causa primaria  
Si la queratina está afectada, se debe confirmar la presencia de hongos, como la dermatofitosis

Si varias uñas se encuentran deformes, investigar la presencia de una oniquitis lupoides inmuno mediada

QUEMADURAS TÉRMICAS  
Ó QUÍMICAS

RECOMEDABLE ES:

1. Amoxicilina/clavulanato (12.5 mg/kg PO BID) o 1ª generación de cefalosporina

Antibióticos se recomiendan sobre todo en presencia de heridas de difícil cicatrización

LISTA DE AGENTES ANTIMICROBIANOS IMPORTANTES PARA LA MEDICINA VETERINARIA  
(JULIO 2019) DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL RESOLUCIÓN  
NUMERO XXVIII

**Recomendaciones**

Cualquier utilización de agentes antimicrobianos en animales deberá ser acorde a las normas de la OIE sobre uso responsable y prudente contemplada en el Capítulo 6.9. del *Código Sanitario para los Animales Terrestres* y el Capítulo 6.3. del *Código Sanitario para los Animales Acuáticos*.

El uso responsable y prudente de agentes antimicrobianos no incluye el uso de antibióticos para promover el crecimiento en ausencia de análisis de riesgo.

En virtud de los criterios enunciados anteriormente, los agentes antimicrobianos de la lista de la OIE se clasifican en tres categorías: agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica, agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada y agentes antimicrobianos de importancia.

Sin embargo, un agente, una clase o una subclase determinados pueden considerarse de importancia crítica para el tratamiento de una enfermedad dada de una especie en concreto (véanse los comentarios al respecto en la tabla de clasificación de los agentes antimicrobianos veterinarios importantes para los animales destinados a la producción de alimentos).

Para ciertos agentes antimicrobianos, existe poca o ninguna alternativa para el tratamiento de algunas enfermedades específicas de las especies diana, como se indica en los comentarios de la lista de la OIE; en ese contexto, deberá prestarse particular atención al uso de agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica y de determinados agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada.

Dentro de la categoría de agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica de la lista de la OIE, algunas clases son de importancia crítica tanto para la salud humana como para la sanidad animal, como es actualmente el caso de las fluoroquinolonas y de la tercera y cuarta generación de cefalosporinas. En 2016, la colistina se agregó a la categoría de agentes antimicrobianos o de importancia crítica y prioridad máxima de la OMS. Por lo tanto, esas dos clases de agentes antimicrobianos y la colistina deberán emplearse de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

No usarse como tratamiento preventivo aplicado en los alimentos o el agua en ausencia de signos clínicos en el/los animal/es tratado/s.

No usarse como primer tratamiento a menos que esté justificado; cuando se emplee como segundo tratamiento, en teoría deberá hacerse sobre la base de los resultados de pruebas bacteriológicas.

Su uso fuera de lo indicado en su autorización de comercialización (AC) o diferente del resumen de las características del producto (RCP) deberá limitarse y reservarse a los casos en los que no existan otras opciones de sustitución. Dicha utilización deberá ser conforme a la legislación nacional en vigor.

Prohibir urgentemente su uso como promotores del crecimiento

Las clases que se encuentran en la categoría de la OMS de agentes antimicrobianos de importancia crítica y máxima prioridad debe ser de prioridad absoluta para los países la eliminación progresiva del uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento.

La lista de la OIE de agentes antimicrobianos de importancia veterinaria se basa en dictámenes científicos de expertos y se actualizará con regularidad a medida que se disponga de nueva información.

Las clases/subclases de agentes antimicrobianos usados únicamente en medicina humana no están incluidas en la lista de la OIE. Dado que es necesario preservar la eficacia de los agentes antimicrobianos en la medicina humana, deberá considerarse cuidadosamente su posible uso (incluido el uso fuera de lo indicado en la AC o no conforme al RCP) o su posible autorización de uso en los animales.

**Abreviaturas:**

AVI aves, EWU equinos, AVIC agentes antimicrobianos veterinarios de importancia

API abejas, LEP conejos, AVIE agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada

BOV bovinos, OVI ovinos, AVIM agentes antimicrobianos veterinarios de importancia.

Las especies animales en las que se usan los agentes antimicrobianos se abrevian de las siguientes formas: OIE ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL RESOLUCIÓN NÚMERO XXVIII

AGENTES ANTIMICROBIANOS (CLASE, SUBCLASE, SUSTANCIA)	ESPECIE	O_B_S_E_R_V_A_C_I_O_N_E_S_ _E_S_P_E_C_I_F_I_C_A_S_	AVIC	AVIE	AVIM
AMINOCUMARINAS Novobiocina	BOV, CAP, OVI, PIS	La novobiocina se usa para el tratamiento local de la mastitis y para las septicemias de los peces. En la actualidad, esta clase se utiliza exclusivamente en animales.			X
AMINOCICLITOL Espectinomicina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	Se emplea para infecciones respiratorias en bovinos e infecciones entéricas en múltiples especies	X		
AMINOGLUCOSIDOS Dihidroestreptomicina  Estreptomicina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI  API, AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a los aminoglucósidos en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria. Los aminoglucósidos son importantes para las septicemias, las enfermedades digestivas, respiratorias y urinarias. La gentamicina está indicada para las infecciones debidas a Pseudomonas aeruginosa, con pocas alternativas. La apramicina y la fortimicina solo se usan en animales. Se dispone de pocas alternativas económicas.	X		
AMINOGLUCÓSIDOS + 2 DEOXIESTREPTAMINA					
Amikacina	Equ				
Apramicina	AVI, BOV, LEP, OVI, SUI				
Framicetina	BOV, CAP, OVI				
Fortimicina	AVI, BOV, LEP, OVI, SUI				
Neomicina	API, AVI, BOV, CAP,				



	EQU, LEP, OVI, SUI				
Gentamicina	AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP,OVI, SUI				
Kanamicina	AVI, BOV, EQU, PIS, SUI				
Paromomicina	AVI, BOV, CAP, OVI, LEP, SUI				
ANFENICOLES Florfenicol Tianfenicol	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI  AVI, BOV, CAP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a los fenicoles en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria. Esta clase es particularmente importante para tratar ciertas enfermedades de los peces, para las que existen pocas alternativas de tratamiento, o ninguna. Esta clase también representa una alternativa útil para las infecciones respiratorias de los bovinos, los suidos y las aves de corral. Esta clase, en particular el florfenicol, se usa para tratar la pasteurelosis en los bovinos y los c	X		
ANSAMICINA – RIFAMICINAS Rifampicina Rifaximina	EQU  BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI	Esta clase de agentes antimicrobianos solo está autorizada en algunos países y con un número de indicaciones muy limitado (mastitis) y hay pocas alternativas disponibles.  La rifampicina es esencial para el tratamiento de infecciones por <i>Rhodococcus equi</i> en los potros. Sin embargo, solo está disponible en unos pocos países, por lo que su clasificación generales de AVMI		X	
ARSENICALES Nitarsona Roxarsona	AVI, SUI	Los arsenicales se emplean para luchar contra la coccidiosis intestinal parasitaria ( <i>Eimeria</i> spp.).			X

	AVI, SUI				
BICICLOMICINA Bicozamicina	AVI, BOV, PIS, SUI	La biciclocimicina figura en la lista para las enfermedades digestivas y respiratorias de los bovinos, y para las septicemias de los peces			X
CEFALOSPORINAS		Las cefalosporinas se usan para el tratamiento de las septicemias, de las infecciones respiratorias y de las mastitis			
CEFALOSPORINAS_ PRIMERA_ GENERACIÓN				X	
Cefacetil					
Cefalexina	BOV				
Cefalonium					
Cefalotina					
Cefapirina	BOV, AP, EQU, OVI, SUI				
Cefazolina	BOV, CAP, OVI				
	EQU				
	BOV				
	BOV, CAP, OVI				
CEFALOSPORINAS SEGUNDA GENERACIÓN				X	
Cefuroxima					
	BOV				
CEFALOSPORINA TERCERA GENERACIÓN					
Cefoperazona					
Ceftiofur	BOV, CAP, OVI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria Las cefalosporinas se usan para el	X		

Ceftriaxona	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI  AVI, BOV, OVI, SUI	tratamiento de las septicemias, de las infecciones respiratorias y de las mastitis Las alternativas tienen una eficacia limitada debido a un espectro inadecuado o a la presencia de resistencia a los agentes antimicrobianos			
FUSIDANO Ácido fusídico	BOV, EQU	El ácido fusídico se emplea en el tratamiento de las enfermedades oftalmológicas de los bovinos y los caballos			X
IONOFOROS Lasalocid Maduramicina Monensina Narasina Salinomycin Semduramicina	AVI, BOV, LEP, OVI  AV  API, AVI, BOV, CAP  AVI, BOV  AVI, LEP, BOV, SUI  AVI	Los ionóforos son esenciales para la salud animal, porque se usan para luchar contra la coccidiosis intestinal parasitaria ( <i>Eimeria</i> spp.), para la que hay pocas o ninguna alternativa disponible Los ionóforos son de importancia crítica en las aves de corral Actualmente, esta clase solo se usa en animales		X	
LINCOSAMIDAS Lincomicina  Pirlimicina	API, AVI, BOV, CAP, OVI, PIS, SUI  BOV, SUI, AVI	Las lincosamidas son esenciales para el tratamiento de la neumonía causada por micoplasmas, la artritis infecciosa y la enteritis hemorrágica de los cerdos		X	
MACRÓLIDOS		La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a los macrólidos en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria Los macrólidos se usan para tratar las infecciones por micoplasmas en los cerdos y las aves de corral, la enfermedad hemorrágica digestiva en los cerdos ( <i>Lawsonia intracellularis</i> ) y los abscesos del hígado ( <i>Fusobacterium</i>	X		

		necrophorum) en los bovinos, cuando existen muy pocas alternativas También se usan los macrólidos para las infecciones respiratorias de los bovinos			
MACRÓLIDOS CON ANILLO 14-MIEMBROS					
Eritromocina	API, AVI, BOV, CAP, EQU,				
Oleandomicina	LEP, OVI, PIS, SUI				
	BOV				
MACRÓLIDOS CON ANILLO 15-MIEMBROS					
Gamitromicina	BOV				
Tulatromicina	BOV, SUI				
MACRÓLIDOS CON ANILLO 16-MIEMBROS					
Carbomicina	AVI				
Espiramicina	AVI, BOV, CAP, EQU,		X		
Josamicina	LEP, OVI, PIS, SUI				
Kitasamicina	AVI, PIS, SUI				
Mirosamicina	AVI, SUI, PIS				
Terdecamicina	AVI, SUI, PIS				
Tildipirosina	API, AVI, SUI, PIS				
Tilmicosina	AVI, SUI				
Tilosina	BOV, SUI				
Tilvalosina	AVI,				

	BOV, CAP, LEP, OVI, SUI  API, AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI  AVI, SUI				
MACRÓLIDOS CON ANILLO 17-MIEMBROS Sedecamicina	SUI				
ORTOSOMICINAS Avilamicina	AVI, LEP, SUI	La avilamicina se usa para las enfermedades digestivas de las aves de corral, los cerdos y los conejos. Actualmente, esta clase solo se usa en animales			X
PENICILINAS		El autor las recomienda como primera opción en dosis de 40,000 UI/kg	X		
PENICILINAS NATURALES (incluidas esteres y sales) Bencilpenicilina  Bencilpenicilina procaina / Penicilina benzatina  Benethamine penicilina  Penetamato (clorhidrato)	AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI  BOV, CAM, CAP, EQU, OVI, SUI  BOV  BOV	Actualmente, penetamato (iohidrato) solo se usa en animales.  La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las penicilinas en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria Esta clase se usa para el tratamiento de las septicemias, y de las infecciones respiratorias y de las vías urinarias Esta clase es muy importante para el tratamiento de muchas enfermedades en una amplia gama de especies animales  Se dispone de pocas alternativas económicas_			
AMDINOPENICILINAS Mecilinam	BOV, SUI				
AMINOPENICILINAS  AMOXICILINA					

AMPICILINA	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, PIS, SUI				
HETACILINA	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, PIS, SUI  BOV				
AMINOPENICILINA + INHIBIDOR DE LA BETALACTAMASA Amoxicilina + acido clavulánico  Ampicilina + sulbactan	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, SUI  AVI, BOV, SUI				
CARBOXIPENICILINAS Ticarcilina  Tobicilina	EQU  PIS				
UREIDOPENICILINA Aspoxicilina	BOV, SUI				
FENOXIPENICILINAS Feneticilina  Fenoximetilpenicilina	EQU				
PENICILINAS ANTIESTAFILOCOCCOS Cloxacilina  Dicloxacilina  Nafcilina  Oxacilina	BOV, CAP, EQU, OVI, SUI  BOV, CAP, OVI,				

	AVI, SUI  BOV, CAP, OVI  BOV, CAP, EQU, OVI, AVI, SUI				
DERIVADOS DEL ÁCIDO FOSFÓNICO Fosfomicina	AVI, BOV, PIS, SUI	La fosfomicina es esencial para el tratamiento de ciertas enfermedades de los peces para las que existen pocas alternativas de tratamiento. Sin embargo, solo está disponible en unos pocos países, por lo que su clasificación general es de AVMI		X	
PLEUROMUTILINAS Tiamulina  Valnemulina	AVI, CAP, LEP, OVI, SUI  AVI, SUI	La clase de las pleuromutilinas es esencial contra las infecciones respiratorias de los cerdos y las aves de corral Esta clase también es de importancia crítica contra la disentería de los suidos ( <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> ). Sin embargo, solo está disponible en unos pocos países, por lo que su clasificación general es de AVMI.		X	
POLIPEPTIDOS					
Bacitracina  Enramicina  Gramicidina	AVI, BOV, LEP, SUI, OVI  VI, SUI  WQU	La bacitracina se usa contra la enteritis necrótica de las aves de corral			
POLIMIXINAS Polimixina b  Polimixina E (Colistina)	BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, AVI  AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI,	Esta clase está indicada para las septicemias, colibacilosis, salmonelosis e infecciones urinaria Los polipéptidos cíclicos se usan mucho contra las infecciones digestivas Gram negativas			

	SUI				
<b>QUINOLONAS</b>					
<b>QUINOLONAS DE PRIMERA GENERACIÓN</b>					
Ácido nalidixico	BOV	Las quinolonas de primera generación se usan para el tratamiento de septicemias e infecciones, tales como la colibacilosis			
Ácido oxolínico	AVI, BOV,				
Flumequina	LEP, PIS, SUI, OVI				
Miloxacina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
	PIS				
<b>QUINOLONAS PRIMERA GENERACIÓN (FLUOROQUINOLONAS)</b>					
Ciprofloxacina					
Danofloxacina	AVI, BOV, SUI				
Difloxacina	AVI, BOV,				
Enrofloxacina	CAP, LEP, OVI, SUI				
Marbofloxacina	AVI, BOV, LEP, SUI				
Norfloxacina					
Ofloxacina	AVI, BOV, CAP,				
Orbifloxacina	EQU, LEP, OVI,				
Sarafloxacina	PIS, SUI				
	AVI, BOV, EQU, LEP, SUI				
	AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI				
	AVI, SUI				
	BOV, SUI				



	PIS				
QUINOXALINAS					
Carbadox					
Olaquinox	SUI				
	SUI				
SULFONAMIDAS					
Sulfaclopiridazina					
Sulfadiazina	AVI, BOV, SUI				
Sulfadimetoxina	AVI, BOV, CAP, OVI, SUI				
Sulfadimidina (Sulfametazina, Sulfadimerazina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las sulfonamidas en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria			
Sulfadoxina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	Las diferentes clases, solas o combinadas, tienen una importancia crítica para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades (infecciones de origen bacteriano, coccidial y protozoario) de numerosas especies de animales.			
Sulfaguanidina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
Sulfamerazina	BOV, EQU, OVI, SUI				
Sulfadimetoxazol	BOV, PIS				
Sulfametoxina					
Sulfamonometoxina					
Sulfanilamida	AVI, CAP, OVI				
Sulfapiridina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
Ftalilsulfatiazol	AVI, BOV, SUI				
Sulfaquinoxalina	AVI, PIS, SUI				

	<p>AVI, PIS, SUI</p> <p>AVI, BOV, CAP, OVI</p> <p>BOV, SUI</p> <p>SUI</p> <p>AVI, BOV, CAP, LEP, OVI</p>				
<p>SULFONAMIDAS+ DIAMINOPIRIMIDINAS</p> <p>Sulfametoxipiridazina</p> <p>Ormetoprima+ Sulfadimetoxina</p> <p>Trimetoprima+ Sulfonamida</p>	<p>AVI, BOV, EQU, SUI</p> <p>PIS</p> <p>AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SU</p>				
<p>DIAMINOPIRIMIDINAS</p> <p>Baquiloprima</p> <p>Trimetoprim</p> <p>Ormetoprima</p>	<p>BOV, SUI</p> <p>AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI</p> <p>AVI</p>				
ESTREPTOGRAMINAS		La virginiamicina es un			

Virginiamicina	AVI, BOV, OVI, SUI	agente antimicrobiano importante para la prevención de la enteritis necrótica ( <i>Clostridium perfringens</i> ).			X
TETRACICLINAS Clortetraciclina  Doxiciclina  Oxitetraciclina  Tetraciclina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI  AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI  API, AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI  API, AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las tetraciclina en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria  Esta clase tiene una importancia crítica para el tratamiento de numerosas enfermedades bacterianas y clamidiales, en una amplia gama de especies de animales.  Esta clase también tiene una importancia crítica para el tratamiento de los animales contra la cowdriosis ( <i>Ehrlichia ruminantium</i> ) y la anaplasmosis ( <i>Anaplasma marginale</i> ) debido a la falta de alternativas antimicrobianas.			
TIOSTREPTONA Nosiheptida	AVI, SUI	Se usa en afecciones dermatológicas			X

## **AGENTES ANTIVIRALES 2020**

SABER MUCHO NO ES LO MISMO QUE SER INTELIGENTE. LA INTELIGENCIA NO ES SOLO INFORMACIÓN, SINO JUICIO PARA MANEJARLA CARL SAGAN

El uso de los antivirales y de los interferones en medicina veterinaria se hace necesario por la cantidad de enfermedades virales que afectan a especies grandes y pequeñas, el desarrollo de los agentes antivirales ha sido lento comparando con los antibióticos. Se considera que los agentes antivirales son más efectivos para el tratamiento de las infecciones virales crónicas. Los principales agentes son para uso tópico: aciclovir, deoxi-D-glucosa, idoxuridina, metisazona, fosfonoformato, trifluridina, ribavirina y vidarabina. Para uso sistémico: ganciclovir, zidovudine, arabinósido de citosina, amantadina, gama globulina y los interferones.

### **MUCHOS MAS TODAVÍA EN ESTUDIO, SI EXISTE ALGUNA PREGUNTA EL AUTOR TE PUEDE AYUDAR**

Estos fármacos pueden ser separados en dos grandes categorías con base en su mecanismo de acción. Estos son los análogos de nucleósidos y los análogos no nucleósidos discutidos más abajo.

En 2006, el CDC (Centre for Disease Control, EUA) informó que una cepa humana de influenza tipo A ha desarrollado resistencia a dos fármacos antivirales usados comúnmente, rimantidina y amantadina. La cepa gripal H3N2, predominante en la época de gripas, tratada anteriormente con estos fármacos antivirales, ha desarrollado resistencia. Esta información apoya la necesidad para el desarrollo de fármacos antivirales adicionales y para la posibilidad del uso de mezclas de fármacos antivirales para el tratamiento de la influenza.

#### **Inhibidores de nucleósidos**

Muchos de los fármacos antivirales disponibles comercialmente son análogos de nucleósidos, los cuales afectan el ácido nucleico de las polimerasas virales. Los más comunes de estos son: acicloguanosina (aciclovir), dihidroxipropoxi-metilcuanina (ganciclovir), adenina-arabinosida (vidarabine) y azidotimidina (zidoyudine). Vea la Tabla 6.2 para una lista de los inhibidores de nucleósidos y los virus típicos contra los cuales se usan como tratamiento.

Los antivirales no son poco utilizados en medicina veterinaria. El aciclovir es eficaz contra el virus herpes y se ha empleado para tratar infecciones por herpesvirus ocular en gatos. Este fármaco también se ha empleado para tratar profilácticamente a pájaros psitacinos caros que han sido expuestos al herpes virus psitacino.

## **LISTADO DE ANTIVIRALES POR SU EFECTO EN LOS VIRUS**

### **INHIBIDORES DE UNIÓN Y ENTRADA DE LOS VIRUS A LAS CÉLULAS MAMÍFERAS**

Maraviroc

Enfuvirtide (T20)

### **BLOQUEADORES DE LOS CANALES IÓNICOS**

Amantidina

Rimantidina

### **INHIBIDORES NS3/4<sup>a</sup>**

### **INHIBIDORES DE LA POLIMERASA**

Aciclovir

Zidovudine

Sofosbuvir

Efavirenz

### **INHIBIDORES DE NS5A**

Ledipasvir

### **INHIBIDORES DE LA INTEGRASA**

Raltegravir

Elvitegravir

Dolutegravir

### **INHIBIDORES DE LA PROTEASA HIV**

Darunavir

Atazanavir

Ritonavir

### **INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA**

Zanamivir

Ozetalmivir

LOS ANTIVIRALES SON CADA VES MAS NUMEROSOS Y SU USO TODAVÍA ESTA EN INVESTIGACIÓN

MENCIONAREMOS LOS MAS COMUNES EN FORMA CONCRETA

### PROPIEDADES DE VARIOS INHIDORES DE NUCLEÓSIDOS.

Inhibidor de nucleósido	Tipo de análogo	Virus blanco ó Diana
<b>Acyclovir</b>	Análogo de la guanosina	Virus herpes simple Virus varicela-zoster
<b>Ganciclovir</b>	Análogo de la guanosina	Citomegalovirus
<b>Cidofovir</b>	Análogo de la citosina	Citomegalovirus Papilomavirus humano
<b>Vidarabina</b>	Adenina con azúcar arabinosa	Virus herpes
<b>Iododeoxyuridina</b>	Análogo la timina; yodo en lugar del grupo metilo	Virus herpes simple
<b>Trifluorotimidina</b>	Análogo de la timina: 3 átomos de fluorina en lugar de 3 átomos de hidrogeno	Virus herpes simple
<b>Azidotimidina</b>	Análogo de la timina; grupo azida en lugar de grupo ribosa	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>Dideoxiinosina</b>	Inosina carente del grupo 3'-OH	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>Dideoxicitidina</b>	Citosina carente del grupo 3'-OH	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>Stavudina</b>	Análogo de la timina	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>Lamivudina</b>	Análogo de la citosina	Virus de inmunodeficiencia humana Hepatitis B virus
<b>Abacavir</b>	Análogo de la guanosina	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>Tenofovir</b>	Análogo del monofosfato de adenosina	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>Ribavirin</b>	Análogo del precursor de la guanina	Virus sincitial respiratorio Virus de la influenza B

## CUADRO BÁSICO DE ALGUNAS ENFERMEDADES DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

<p><b>ENFERMEDADES VIRALES</b>  <b>ENFERMEDADES VIRALES DE LOS EQUINO</b>                      Influenza equina                      Rinoneumonitis equina                      Arteritis viral equina                      Anemia infecciosa equina                      Rotavirus equinos                      Rinovirus equinos                      Reovirus equinos                      Parainfluenza tipo equina                      Rabia equina                      Papilomatosis equina                      Exantema coital equino</p>	<p><b>ENFERMEDADES VIRALES DE LOS BOVINOS</b>                      Fiebre aftosa                      Rinotraqueítis infecciosa bovina                      Parainfluenza tipo bovina                      Diarrea viral bovina                      Leucosis bovina enzoótica                      Rotavirus y coronavirus bovinos                      Virus respiratorio sincicial                      Fiebre catarral maligna                      Reovirus bovinos                      Papilomatosis bovina                      Aborto viral bovino</p>	<p><b>ENFERMEDADES VIRALES DE LOS OVINOS Y CAPRINOS</b>                      Virus lentos                      Rotavirus y coronavirus ovinos                      Parainfluenza tipo ovina                      Lengua azul                      Ectima contagioso                      Enfermedad de Border                      Adenomatosis pulmonar ovina</p>	<p><b>ENFERMEDADES VIRALES DE LOS PORCINOS</b>                      Circovirus porcina                      Síndrome disgenésico y respiratorio porcino                      Parvovirus porcina                      Peste porcina clásica                      Rotavirus porcinos                      Encefalomiocarditis porcina                      Reovirus porcinos                      Aborto viral porcino</p>	<p><b>ENFERMEDADES VIRALES DE LOS CANINOS</b>                      Distemper canino                      Parvovirus canina                      Rabia canina                      Traqueobronquitis infecciosa canina                      Hepatitis infecciosa canina                      Coronavirus canino                      Papilomatosis oral canina</p>
<p><b>ENFERMEDADES VIRALES DE LOS FELINOS</b>                      Panleucopenia felina                      Rinotraqueítis infecciosa felina                      Calicivirus felino                      Leucemia felina                      Síndrome de inmunodeficiencia en el gato                      Rabia felina                      Peritonitis infecciosa felina</p>	<p><b>OTRAS ENFERMEDADES VIRALES</b>                      Influenza aviar                      Influenza porcina                      Mixomatosis del conejo                      Control del conejo mediante el uso del virus mixomatosis                      Enfermedades virales emergentes</p>			

### **MOROXIDINA**

Abitilguanide Hydrochloride; ABOB; Hidrocloruro de moroxidina; Moroxydine, Chlorhydrate de; Moroxydini Hydrochloridum. 1-(Morpholinoformimidoyl)guanidine hydrochloride.

Medicamento antiviral que emerge en los años 50s. Se le considera su uso contra virus RNA y DNA, lo han administrado por vía oral para el tratamiento de herpes simplex y varicella zoster.

Se incluye en los preparados contra la gripe en humanos.

### **DOCOSANOL (ABREVA)**

Alcohol de cadena larga saturado que en clínica a sido efectivo contra virus encapsulado como CMV, influenza y el virus respiratorio sincicial..

No mata al virus pero si bloquea la entrada del virion a la célula huésped inhibiendo la fusión de la envoltura viral con la membrana celular de la célula huésped, estas propiedades le permiten evitar la producción de resistencia por los virus.

Se usa para aplicación tópica porque su absorción sistémica es muy reducida. En forma libre se utiliza para el tratamiento de herpes labialis

### **METIZASONA** Inhibidor de la síntesis final de proteínas.

Deriva de las tiosemicarbazonas, compuestos sintéticos que se usaron primero como tuberculostáticos. La metisazona es de amplio espectro, ataca a los grupos causantes de viruela y varicela, adenovirus y a muchos de los virus RNA. El problema es la facilidad con que estos gérmenes adquieren resistencia a la metisazona. Su uso en el hombre parece limitarse al tratamiento de los contactos de viruela y a la protección de pacientes con inmunosupresión activa que requieren ser vacunados. El medicamento no es útil en los estados virales ya establecidos como la viruela.

Se aplica por vía bucal y, para evitar sus efectos colaterales se administran antieméticos con el antiviral.

### **2-DEOXI-d-GLUCOSA**

Inhibe a una variedad de virus encapsulados de DNA y RNA, sobre todo a los ortomixovirus, paramixovirus y a los herpes virus. Interfiere con la síntesis de oligosacáridos que forma parte de las glicoproteínas de superficie virus específicas. Los viriones presentan una disminución de su capacidad infectante porque no tienen capacidad para penetrar a las células o porque no pueden deshacerse de su cubierta. Parece ser útil en la profilaxis de las infecciones como el moquillo canino, la influenza equina, y la parainfluenza.

### **IDOXURIDINA (idu)**

Es un nucleósido análogo de la pirimidinas, poco resistente a la luz.

Útil contra los herpes virus. Inhibe la replicación viral en las células afectadas. Posee un efecto antagónico competitivo con la timidina, con lo que la incorporación de las moléculas de timidina en el DNA viral, y consecuentemente el crecimiento del virus, se ve impedido al disminuir a la vez la eficiencia en la transcripción de los códigos replicantes. Inhibe a la DNA polimerasa virus específica. También provoca la producción viral y de proteínas defectuosas.

La inhibición de los códigos es el efecto antiviral contra las infecciones herpéticas simples. Se aplica en el ojo a 0.1% por vía intravenosa, a razón de 200 mg/kg/día en el tratamiento del herpes de la encefalitis. Cuando se combina con dimetilsulfoxido (5:100) parece útil contra Herpes zooster. La aplicación intravenosa de IDU produce depresión medular y daño hepatocelular. Su aplicación tópica puede causar prurito y edema; en el ojo es común que produzca fotofobia. Su uso se aprueba para el tratamiento local de la keratitis herpética, y asimismo en lesiones de la piel en humanos. En gatos se recomienda



para el tratamiento de la keratoconjuntivitis por virus herpes felino. En otras especies se recomienda en keratitis herpéticas aplicando gotas cinco veces al día de la solución de idu al 0.1%.

### **ARABINOSA DE CITOSINA (Citarabina, vidarabine)**

Esta también es un análogo de la pirimidina, al igual que IDU. Fue formulada con el fin de tratar la leucemia. Su capacidad antiviral se enfoca contra los DNA virus: herpes, oncornavirus, pox, rabdo y vaccinia. No es activo en contra de adeno o papovavirus.

Se formuló la **vidarabina**, que es muy similar. La vidarabina es fosforilada dentro de la célula y actúa inhibiendo a la DNA-polimerasa viral. Posee un efecto pequeño de inhibir la síntesis del DNA en los mamíferos. Se usa principalmente para medicar pacientes inmunosuprimidos que son presa fácil de las enfermedades virales. Se administra por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg/día, aunque se conoce ineficiencia en el control de Herpes zoster y simple. Su aplicación IV limita su uso en animales. En humanos se utiliza tópico en el tratamiento de la keratitis herpética y como tratamiento sistémico en la encefalitis por herpes simples o en la infección mucocutánea.

### **RIBAVIRINA**

Químicamente es la ribofuranosiltriazolecarboxamida. Nucleosido sintético parecido en estructura a la guanosina. Interfiere con la síntesis del DNA viral al evitar la formación de guanosina monofosfato, paso metabólico que determina la fabricación de DNA y RNA. Esta forma de actuar le permite atacar a RNA y a DNA virus. Su uso muy pocos síntomas de toxicidad, además de que los virus sensibles no se vuelven resistentes con facilidad al compuesto. 200 mg cada 12 horas ha producido en humanos síntomas gastrointestinales y depresión reversible del cuadro hemático. En gatos 75 mg/kg cada 8 horas por diez días produjo fuerte trombocitopenia. En niños se usa en aerosol para el tratamiento efectivo de la bronquiolitis sincicial viral por tres días durante 12 a 18 horas

### **ACICLOVIR (VALACICLOVIR prodroga se transforma en aciclovir)**

Es un análogo de la 2'-deoxiguanosina. Inhibe en forma activa la replicación del herpesvirus. Se activa como monofosfato por una timidina quinasa virus específica inhibiendo a la DNA polimerasa viral específica. Durante la infección temprana por herpes simples y herpes zoster es efectivo cuando se logra utilizar en forma profiláctica en el tratamiento de las infecciones locales y en las sistémicas. Se aplica por vía oral o intravenosa y es poco tóxica. Para evitar la recurrencia de la afección viral se toma oral de manera continua. Se utiliza en forma efectiva en ungüento para el tratamiento de la keratitis viral en el hombre y en los animales.

En cachorros caninos se ha utilizado como tratamiento del Herpes virus-1, usado también en gatos. Pero en gatos es muy tóxico.

### **PENCICLOVIR FAMCICLOVIR**

El Penciclovir mantiene concentraciones elevadas con una duración en las células que el aciclovir. El FAMCICLOVIR es una prodroga que se absorbe bien PO y se convierte rápidamente en PENCICLOVIR. En gatos se ha usado con seguridad y buen resultado con dosis de 40 ó 90 mg/kg PO/C8hs, aplicado en infecciones virales agudas y crónicas de conjuntivitis FHV-1, con pocos efectos secundarios.

### **GANCICLOVIR**

Parecido al aciclovir, Activo contra todos los herpes virus. Más activo que el aciclovir contra los citomegalovirus. Es muy activo contra el herpes virus equino-1.

**INDICACIONES** - Infecciones por citomegalovirus (CMV) que pongan en peligro la vida o afecten gravemente la visión de pacientes inmunodeficientes (SIDA, trasplante de órganos, quimioterapia anticancerosa. - Las infecciones antes mencionadas incluyen: retinitis, colitis, esofagitis, gastroenteritis y neumonías. - En los pacientes con trasplantes de

médula ósea se emplea habitualmente en combinación con gammaglobulina CMV específica. En gatos su aplicación oftálmica es prometedora para problemas oculares por herpes.

### **CIDOVIR**

Activo contra FHV-1 en aplicación local *bis in die* al 0.5%, puede irritar el conducto nasolagrimal.

### **TRIFLURIDINA**

Efectivo en el tratamiento de las keratitis superficiales por herpes. Se aplica cada hora durante el primer día, después cinco veces al día continuando hasta la cicatrización de la lesión. Por su capacidad de penetrar en el tejido de la cornea es el de elección en el tratamiento de las keratitis virales.

### **FOSFONOFORMATO**

Inhibe a la DNA polimerasa de los herpes virus y a la RNA polimerasa de los virus de la influenza. Aplicable por la vía IV pero con posibilidades de producir daño renal.

### **AMANTADINA**

El clorhidrato es el único fármaco activo contra virus RNA, en particular los de la influenza A, A1, y A2, parainfluenza 1 y rubeola.

En humanos se ha incluido en los medicamentos contra la influenza, para medicarlos en la enfermedad de Parkinson y en reacciones extrapiramidales, sobre todo cuando son por medicaciones otras. En esclerosis múltiples se ha utilizado para paliar debilidad muscular.

En medicina veterinaria se ha empleado para el tratamiento del dolor

En práctica se ha limitado a la profilaxia contra influenza asiática (A2). La amantadina parece inhibir la adsorción de las partículas virales a la membrana celular. No afecta a los virus de replicación intracelular. Se absorbe bien por vía bucal si se administran dos dosis diarias de 100 mg. Su vida media biológica es de 15 horas. Parece excretarse sin cambio alguno por la orina. Como efectos secundarios produce mareos, depresión y ligero temblor.

En el perro se ha administrado en dosis elevadas por dos años consecutivos sin causarle efectos tóxicos. Alcanza su mayor efectividad cuando se utiliza como profiláctico, en las infecciones clínicas tempranas su efectividad es moderada. En caballos se utiliza para acortar la duración excretora de moco cuando los afecta el virus de la influenza.

La **RIMANTADINA** es un análogo de la amantadina con mayor eficacia y pocos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central.

La rimantadina inhibe la replicación del virus influenza A, principalmente por alteración en la liberación del ác. nucleico viral en la célula huésped, interfiriendo con la función transmembrana en el canal iónico de la proteína viral M2. También, ha sido reconocido que previene el ensamble viral durante la replicación del virus e interfiere importantemente con la hemaglutinina imposibilitando la replicación.

En caballos la administración oral de rimantidina mejora la sintomatología de los signos clínicos de la infección de la influenza viral equina, en infecciones experimentales disminuye la temperatura rectal y los ruidos pulmonares

### **OSELTAMIVIR**

Inhibidor de la neuraminidasa del virus de la influenza, la neuraminidasa es la glicoproteína de los virus de la influenza A y de la influenza B.

Empleado en el tratamiento de parvovirus en cachorros, con reportes de mejora en los animales medicados, ayuda en los casos tempranos de la enfermedad

### **Zidovudin (AZT)**

Nucleósido análogo que bloquea la transcriptasa inversa de los retrovirus. En gatos se debe usar en dosis de 5 a 10 mg/kg PO ó SC. Algunos gatos pueden desarrollar anemia no regenerativa durante el tratamiento pero reversible. El AZT inhibe la replicación del FIV y del FeLV in vitro. Reduce la carga viral y mejora la carga viral y el estado inmunológico y clínico, en gatos con estomatitis o con síntomas neurológicos, mejorando la calidad de vida y el rango de vida de la mascota. En infecciones virales tempranas, AZT tiene cierta efectividad en gatos con infección natural de FeLV.

### **LAMIVUDINE**

En gatos con infección temprana o previo a la infección experimental fueron protegidos contra el desarrollo de la viremia.

En gatos con infección crónica no fue efectiva

### **VIDARABINE**

Análogo de adenosina fosforilado por las enzimas celulares del huésped, que lo transforman en vidarabine. Esta interfiere con la síntesis de DNA en virus y en las células huésped.

Es efectivo contra cepas de herpes virales resistentes a la idoxuridina.

En gatos se ha aplicado en ungüentos oftálmicos al 3%

### **LISINA**

Aminoácido que interfiere con la replicación de herpes viral por mecanismos todavía no dilucidados, parece que en las proporciones adecuadas con la arginina son importantes para que sea efectiva su acción antiviral.

En pastillas la lisina administrada PO en gatos con conjuntivitis FHV.1 mostró eficacia antiviral

### **FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES**

Son análogos nucleosídicos que inhiben la DNA polimerasa en la transcriptasa inversa retroviral.

El único que ha mostrado cierta utilidad en gatos con infecciones virales presentes es la zidovudina (AZT)

### **ZIDOVUDINE**

Análogos de timidina que mostraron efectividad contra HIV. Dentro de la célula huésped es transformado en la forma trifosfato. El AZT inhibe la replicación del FIV, disminuye la carga viral plasmática, mejorando la estomatitis gatuna, aumentando CD4/CD8 en los gatos con infección de FIV natural.

### **FOZIVUDINE**

Reduce la viremia en gatos infectados con FIV, pero requiere de más estudio

### **LAMIVUDINE**

Análogo de citidina sinérgico con AZT para el tratamiento del HIV.

En gatos produce disturbios hematológicos y fiebre.

### **INTERFERONES**

Como respuesta a la infección viral, las células del sistema linfático producen glicoproteínas de bajo peso molecular llamadas interferones. Existen varios tipos de interferones. Los interferones alfa (leucocitos) y beta (fibroblastos) se liberan como

respuesta a las infecciones virales mientras que los interferones gamma se liberan de los T-linfocitos como respuesta a la estimulación por antígenos o mitógenos. La actividad antiviral de los interferones es indirecta, alterando el metabolismo de la célula huésped impidiendo la síntesis y el ensamblaje de las proteínas virales. Los interferones expresan parte de su actividad como linfoquinas y como inmunomoduladores. Estos interferones poseen la capacidad de difundirse a otras células e inhibir la replicación viral. Se presume que inhiben la síntesis de virus RNA. Las nuevas técnicas de clonación han permitido la producción de cantidades respetables de interferones humanos y bovinos.. Entre éstas está la **citocina** (Poly IC), que previene la coriza; sin embargo no es eficaz en el tratamiento de infecciones ya establecidas. Su aplicación local es bastante segura y puede instilarse directamente a la conjuntiva ocular, Su aplicación intravenosa no es recomendable porque induce enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso, además de sus posibles efectos teratógenos. **MECANISMO DE ACCIÓN:** Inducen la producción de varias proteínas en las células expuestas, como la 2',5'-oligoadenilato sintetasa que provoca el desdoblamiento de los RNA virales. Los interferones son rápidamente llevados al interior de la célula después de unirse con receptores de membrana. Para aumentar la producción de anticuerpos y la actividad natural de las células asesinas. Asimismo, aumentan la expresión del antígeno Clase I HLA de la superficie celular. Permitiendo el reconocimiento por el sistema inmune de las células infectadas por virus. El interferón gamma induce la expresión del antígeno Clase II HLA en los macrófagos. **ESPECTRO ANTIMICROBIANO:** Los interferones alfa y beta son activos contra un amplio rango de virus. **FARMACOCINÉTICA:** El interferón alfa por vía parenteral (todas) o en aplicación local. Su vida media es de 3 a 8 horas. Pero su aplicación continua dá lugar a la formación de anticuerpos contra ellos.

### **INTERFERON- $\omega$ FELINO**

Antiviral que se puede administrar por tiempo prolongado sin producir anticuerpos. Los interferones de los perros y gatos están relacionados. En dosis de  $2.5 \times 10^6$  IU/kg IV or SC q24h por cinco días, en administración intermitente repitiéndolo cada 3 a 4 semanas en infecciones virales de gatos y perros.

### **INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPATASA REVERSA**

Estos compuestos interfieren con la polimerasa dependiente del RNA. Entre estos destaca el Zidovudine por su posible efectividad contra el virus del sida, es hasta 100 veces más potente contra la SIDA-transcriptasa que contra las dna-polimerasas de las células mamíferas. Se ha observado que es en cierta manera efectiva en el tratamiento de los gatos infectados en forma experimental con el virus de leucemia felino. El tratamiento muestra cierta promesa si se instituye dentro de las tres semanas posteriores al inicio de la infección. Cuando los gatos son medicados con Zidovudine una semana antes de la infección experimental, se protegen contra la infección de la médula ósea y contra la viremia persistente.

### **GAMA GLOBULINA**

El uso inteligente de las inmunoglobulinas permite establecer una inmunización pasiva por vías IM, IV y SC. El autor ha tenido la experiencia de realizar esta transferencia de inmunidad en los casos muy sutiles subclínicos de moquillo en el perro. Para lo cual se recurre a un perro donador, este por lo general es un perro callejero adulto, con condiciones físicas excelentes, que supuestamente está expuesto a todas las infecciones con virus de calle altamente virulento. Se le extraen 50 cc de sangre completa y se le inyecta al paciente IM. Esta maniobra ha permitido buenos resultados pero no es la cura milagrosa. Se considera utilizable en casos de rabia, enfermedad de Aujeszky, y en la gastroenteritis transmisible de los cerdos por vía oral (licuado de tripas Dr. Ramiro Ramírez Necochea)

### IVERMECTINA COMO ANTIVIRAL

Como antiviral se ha confirmado en estudios *in vitro*, reduce los virus COVID-19 en 48 horas [doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787).

### NICLOSAMIDA COMO ANTIVIRAL

Fármaco antihelmíntico que ya había mostrado ser exitoso contra familiares del SARS-CoV-2 como el MERS y el SARS. Ahora, parece haber demostrado tener una “muy potente” actividad antiviral.

Inhibe la replicación del SARS-CoV en concentraciones micromolares

DOI: 10.1128/AAC.48.7.2693-2696.2004. En infecciones respiratorias se administra por vía aérea [College of Pharmacy, UT Stories: COVID-19 2020](#)

## OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA PERROS Y GATOS INFECTADOS CON VIRUS (n.d.= No está determinado el efecto)

		Eficacia <i>in vitro</i> ?	Estudios Control <i>in vivo</i> ?	Eficacia <i>in vivo</i> ?	PROGNÓSTICO
Zidovudine (AZT)	FIV FeLV	si si	si si	si no	Efectivo en algunos gatos No efectivo en gatos de campo
Stavudine (d4T)	FIV FeLV	si n.d.	no no	n.d. n.d.	Efectivo posible Efectivo posible
Didanosine (ddI)	FIV FeLV	si si	no no	n.d. n.d.	Efectivo posible Efectivo posible
Zalcitabine (ddC)	FIV FeLV	si si	no si	n.d. no	Tóxico en dosis altas
Lamivudine (3TC)	FIV FeLV	si no	si no	no n.d.	Tóxico en dosis altas

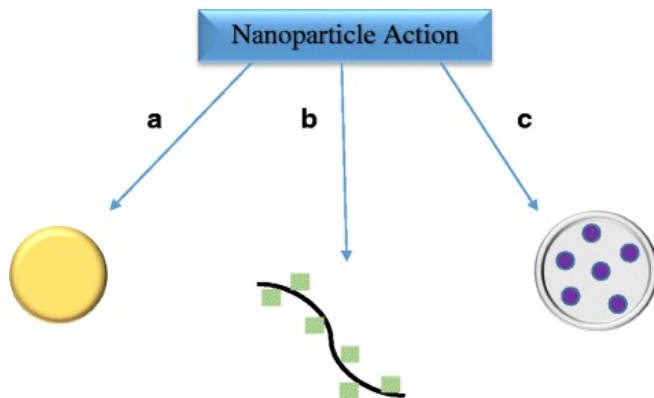
					Tóxico en dosis altas
AMD3100	FIV FeLV	si n.d.	si no	yes n.d.	Algún efecto e gatos de campo Likely ineffective
Ribavirin	FIV FeLV FHV-1 FCV FIP	si si si si si	no no no si si	n.d. n.d. n.d. no no	T óxico in cats Tóxico en gatos Posible en aerosol Posible en aerosol Tóxico en gatos
Foscarnet	FIV FeLV	si si	no no	n.d. n.d.	Tóxico Tóxico
Suramin	FIV FeLV	n.d. n.d.	no no	n.d. n.d.	Inefectivo Inefectivo
Amantadine	BDV CPIV	si no	No no	n.d. n.d.	Efectivo posible Efectivo posible
Acyclovir (AZV)	FHV-1 CHV	si n.d.	si no	yes n.d.	cierto efecto (e.g., topico) Efectivo posible
Valacyclovir (VAZV)	FHV-1 CHV	si n.d.	si no	no n.d.	Tóxico en dosis altas Tóxico en concentraciones altas
Idoxuridine (IDU)	FHV-1 CHV	si n.d.	no no	n.d. no	Tóxico, solo tópico Tóxico sistémico
Trifluridine (TFT)	FHV-1 CHV	si n.d.	no no	n.d. n.d.	Tóxico, Tóxico sistémico
Vidarabine (ARA-A)	FHV-1 FIP	yes yes n.d.	no no no	n.d. n.d. n.d.	Tóxico, solo tópico Inefectiv Posible efectivo

	CHV				
L-lysine	FHV-1 CHV	yes n.d.	si no	yes n.d.	Efectivo Efectivo posible
interferon- $\alpha$ humano					
--SC dosis alta	FIV	si	no	n.d.	Inefectivo
	FeLV	si	si	no	No efectivo en
	FHV-1	si	si	yes	gatos de campo
	FCV	si	no	n.d.	Efectivo tópico
	FIP	si	si	no	Efectivo posible No efectivo
--PO dosis baja					
	FIV	si	si	yes	Efecto relativo
	FeLV	si	si	no	No efectivo en
	FHV-1	si	no	n.d.	gatos de campo
	FCV	si	no	n.d.	Inefectivo
	FIP	si	no	n.d.	Inefectivo Contraindicado
interferon- $\omega$ FELINO	FIV	n.d.	si	no	Inefectivo
	FeLV	si	si	yes	Efecto posible
	FHV-1	si	no	n.d.	Efectivo posible
	FCV	si	no	n.d.	Efectivo posible
	FIP	n.d.	no	n.d.	Efectivo relativo
	FPV	si	si	yes	Efectivo
	CPV				

### NANOMEDICINA COMO ALTERNATIVA ANTIVIRAL

La nanomedicina es parte nueva de la medicina que utilizando la tecnología diseña y evalúa sistemas complejos, a escala 10 a 100 nm, con al menos dos componentes, uno de los cuales es el principio activo o molécula biológica activa y, el segundo, es el sistema activo que permite una función especial relacionada con el diagnóstico, tratamiento, o prevención de una enfermedad. Estas nanopartículas incluyen componentes activos u objetos en el rango comprendido desde un nanómetro hasta varios cientos de nanómetros (CD Ramirez, 2013).

Las aplicaciones de la nanomedicina se apoyan en tres sistemas básicos como sigue:





En a pueden funcionar como una unidad funcional, en b como vehículo de sustancia activa adsorbida a su estructura y en c encapsulando a la sustancia activa para liberarla posteriormente.

Como terapia antiviral nos interesan las tres posibilidades, pero en el cuadro siguiente podemos estudiar un resumen de los estudios hasta ahora realizado con relación a la producción animal [doi: 10.1186/s40104-017-0157-5](https://doi.org/10.1186/s40104-017-0157-5).

Nanopartícula	Estructura	Estudio realizado	In vitro/ In vivo	Línea Celular	Aplicación em producción	Referencia En el doi
Oro y cobre	Metal	Biocidas para tratamiento de aguas	In vitro	N/A	Biocida	[5]
Micelas de Caseína	Natural	Determinación capacidad de almacenamiento y estabilización de compuestos bioactivos en capsulados y su biodisponibilidad	In vivo Humanos	N/A	Entrega de nutrientes	[21]
nanopartículas lípidas	Nano estructuradas	Digestión simulada análisis de digestión para probar biodisponibilidad de los compuestos cargados	In vitro	N/A	Entrega de nutrientes	[25]
Cruciferin	Nanoestructurado	Habilidades de encapsulación y de estudios de liberación	In vitro	Caco-2 (Células de cancer Humano	Entrega de nutrientes	[26]
Carbonato de	Metal	Diferencias entre	In vivo	N/A	Entrega de	[27]

Nanopartícula	Estructura	Estudio realizado	In vitro/ In vivo	Línea Celular	Aplicación en producción	Referencia En el doi
calcio y Citrato de calcium citrate		Biodisponibilidad entre micropartículas y nanopartículas	Ovariectomized ratones		nutrientes	
Plata	Metal	Síntesis de biocidas Eco-amigables	In vitro <i>Vibrio cholerae</i>	N/A	Biocida	[31]
qPDMAEMA-agarosa	Polímero	Propiedades inhibitorias de qPDMAEMA en solución and hydrogels	In vitro <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> Biofilms	N/A	Biocida	[33]
Cobre	Metal	Aumentando los efectos promotores de crecimiento del cobre en nano escala	In vivo lechones	N/A	Entrega de nutrientes y Biocida	[38]
Oro	Metal	Aumento la función de la amoxicillin para evitar la resistencia bacteriana	In vitro Gram + Gram – In vivo ratones	L929 (fibroblastos de ratón)	Biocida	[40]
Poliacrilato	Polímero		In vitro <i>S. aureus</i> (methicillin-susceptible and -resistant strains)	N/A	Biocida	

Estado actual de la nanomedicina en México.

El autor ha realizado experimentos in vivo, con la finalidad de observar el efecto de las nanopartículas de titanio con extractos cítricos adsorbidos en su estructura. Esta nanopartícula la ha utilizado con éxito en infecciones virales en perros y bovinos. El autor reporta que la administración intravenosa en ovinos, perros y caballos se ha realizado sin causar reacciones adversas en sus funciones biológicas.

Número de veces que se reporta el uso de animales utilizados en la investigación con nanotecnología, resultado de 154 artículos revisados U.G. Sawyer

Altex 26, 2/09

Especie Animal	Número de reportes	Porcentaje en los 164 artículos
RAtones	73	43.0
Ratas	61	36.0
Conejos	12	7.0
Puercos y minipigs	8	5.0
Ovejas	4	2.4
Macacos	3	2.0
Rainbow trout	2	1.1
Horses	2	1.1
Dogs	1	0.6
Hamsters	1	0.6
Guinea pigs	1	0.6
Chicken	1	0.6
Total	169	100

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN CARDIOLOGÍA

Nanos cargadas con paclitaxel, usado para prevenir la restenosis arterial, fueron depositadas en la pared de inflable en las arterias ilíacas de conejos. El tratamiento produjo una reducción del 50% de reducción en el área neointima en los segmentos vasculares estudiados.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN DIABETOLOGÍA

Nanopartículas cargadas con insulina PO en ratas diabéticas, disminuyeron la glicemia del ayuno en forma dosis dependiente., aumentaron los niveles de insulina y mejoraron la respuesta glicémica después de un desafío con glucosa oral por tiempo prolongado. Las nanopartículas con insulina se adhirieron a la mucosa intestinal y se alojaron en las placas de Peyer.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN ONCOLOGÍA Y NEUROLOGÍA

En ratas medicadas con doxorubicina conjugadas con nanopartículas cubiertas con polisorbato podrían aumentar el rango de vida en pacientes con glioblastoma

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN OFTALMOLOGÍA

En uveítis experimental en ratas se utilizó el tamoxifen en nanopartículas de polietileno glicol, inyectadas en la cavidad vítrea, se inhibió la proliferación de células inflamatorias, lo que permite sugerir una nueva opción en el tratamiento de la uveítis.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN ONCOLOGÍA, Y LA DEPOSICIÓN DE GENES

En ratones con trasplantes de cáncer de mama humano, usando nanopartículas de poli

isoexil ciano acrilato cargadas con anti-RhoA siRNA, administradas cada tercer día en dosis de 150 o 300 mc/jg. El crecimiento del tumor se detuvo en un 90%, y la terapia no causó efectos tóxicos.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN LA IMAGENOLOGÍA Y EN LA CARDIOLOGÍA

En ratas con infarto al miocardio inducido permanente permitió caracterizar el volumen del infarto miocárdico y su viabilidad pos infarto

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN MAGENOLOGÍA, CARDIOLOGÍA Y INGENIERIA DE TEJIDOS

En miocardio de ratones con lesión criogénica de la ligadura arterial coronaria izquierda, se les implantó con nanopartículas de óxido de hierro en el miocardio. Las cuales fueron fácilmente localizadas con imagenología de resonancia magnética. Localizables hasta cuatro semanas después del implante.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN IMAGENOLOGÍA NEUROLOGÍA

En ratas con protrombosis cortical inducida con iluminación y medicadas partículas con óxido de hierro supermagnetizado IV, al observarlas con resonancia magnética, provee de una herramienta que delimita las áreas de oclusión de los vasos sanguíneos en isquemia cerebral experimental identifica las áreas de trombosis como los mecanismos resultantes del crecimiento de los infartos secundarios que crecen en las protrombosis.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN ONCOLOGÍA Y TERMOTERAPIA <sup>DOI: [10.1007/s11060-005-9059-z](https://doi.org/10.1007/s11060-005-9059-z)</sup>

Se inyectaron células de glioma en el cerebro de ratas para inducir el crecimiento del tumor. Con termoterapia y aminosilano-nanopartículas, se observó que su tiempo de supervivencia fue aumentado hasta en 5 veces más que los controles.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN CIRUGÍA Y IMPLANTE DE TEJIDOS

En un implante de silicona con procedimientos de nanocompuestos, en aumento de tamaño de mamas, utilizando ovejas como receptoras, se observó que se aumentó la biocompatibilidad con mejores estabilidades biológicas.

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN INGENIERIA DE TEJIDOS Y EN TEJIDO OSEO

En nanopartículas administradas por inhalación

#### NANOPARTÍCULAS ORIENTADAS AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TERAPIA EN VACUNAS Y INMUNOGENIA

En yeguas preñadas inmunizadas con proteínas de R. Equi se observó que las IgG aumentó junto con la actividad opsonica. Lo que fue transmitido a las crías. Defendiéndolas contra la neumonía.

#### PROPIEDADES DE LAS NANOPARTÍCULAS ESPECIALES PARA INFECCIONES VIRALES <sup>doi: [10.1177/2049936117713593](https://doi.org/10.1177/2049936117713593)</sup>

Tamaño

Posibilidad de entrar a los compartimientos biológicamente inaccesibles

Posibilidades de una administración sin efectos adversos

## LITERATURA CITADA

- 1.- Akimoto, Y., Nishimura, H., Komiya, M., Akira, K.K. & Tamura, T.: Ampicillin concentrations in human dental granuloma after a single oral administration of tolampicillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **32** (4): 566-567, Apr. 1988.
- 2.- Alonso, M.J., Bermejo, F., Reglero, A., Fernández-Cañón, J.M., González de Buitrago, G. and Luengo, J.M.: Enzymatic Synthesis of Penicillins. The Journal of Antibiotics. **41** (8): 1074-1084, Aug. 1988.
- 3.- Alvarez, E., Cantoral, J.M., Barredo, J.L., Diez, B. & Martín, J.F.: Purification to homogeneity and characterization of acyl coenzyme a: 6-amino penicillanic acid acyl transferase of penicillium chrysogenum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **31** (11): 1675-1682, Nov. 1987.
- 4.- Allpress, R.G. & Healthote, R.: Adverse Reactions in horses to intramuscular penicillin. The Veterinary Record. p.p. 411-412, Oct. 18, 1986.
- 5.- Backer, D.P., Belpaire, F.M., Bogaert, M.G. and Debackere, M.: Pharmacokinetics of sulfamerazine and antipyrine in neonatal and young lambs. Am. J. Vet. Res. **43** (10): 1744-1751, Oct. 1982.
- 6.- Baggot, J.D., Love, D.N., Raus, J. and Rose, R.J.: Oral dosage of penicillin V in adult horses and foals. Equine Vet. J. **22** 290-291 (1990).
- 7.- Barry, A.L. & Jones, R.N.: Proposed changes in interpretative criteria and potency of ampicillin and ampicillin / sulbactam disks for susceptibility tests. Journal of Clinical Microbiology. **26** (4): 750-754, Apr. 1988.
- 8.- Barry, A.L., Ronald, N.J. and The Collaborative Antimicrobial Susceptibility Testing Group.: Criteria for Disk Susceptibility Tests and Quality Control Guidelines for the Cefoperazone-Sulbactam Combination. Journal of Clinical Microbiology. **26** (1): 13-17, Jan. 1988.
- 9.- Bayer, A.S., Selecky, M., Babel, K., Hirano, L., Yih, J. & Parr, T.R.: Bactericidal interactions of A B lactan and B Lactamasa inhibitors in experimental pseudomonas aeruginosa endocarditis caused by a constitutive over producer of type id - B lactamasa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **31** (11): 1750-1755, Nov. 1987.
- 10.- Bengtsson, B., Franklin, A., Luthman, J. & Jacobsson, O.: Concentrations of sulphadimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. J. Vet. Pharmacol. Therap. **12**: 37-45, 1989.
- 11.- Bergeron, M.G., Mendelson, J., Harding, G.K., Mandell, L., Fong, I.W., Rachlis, A., Chan, R., Biron, S., Feld, R. & Segal, N.B.: Cefoperazone compared with ampicillin plus tobramycin for severe biliary tract infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **32** (8): 1231-1236, Aug. 1988.
- 12.- Beville, R.F.: Sulfonamides. Section 14. p.p. 717-726. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th ed. (1988).
- 13.- Binkhorst, G.J.: Antibiotic levels in bovine lacrimal fluid after single application of ointments containing procaine benzylpenicillin plus dihydrostreptomycin and benzathine cloxacillin. The Veterinary Record. **121**: 124-125, Aug. 8 1987.
- 14.- Blue, J.T., Dinsmore, R.P. and Anderson, K.L.: Immune-mediated hemolytic anemia induced by penicillin in horses. Cornell Vet. **77**: 263-276, Feb. 13 1987.
- 15.- Brown, S.A.: Treatment of Gram-Negative Infections. In: Veterinary Clinics of North

- America: Small Animal Practice. Saunders Company. 18(6): 1141-1165, Nov. 1988.
- 16.- Bywater, R.J., Palmer, G.H., Buswell, J.F. and Stanton, A.: Clavulanate-potentiated amoxicillin: Activity in vitro and bioavailability in the dog. Veterinary Record. 116: 33-36, Jan. 12, 1985.
- 17.- Carter, G.K., Martens, R.J., Brown, S.A., & Martin, M.T.: Pharmacokinetics of sodium amoxicillin in foals after intramuscular administration. American Journal Veterinary Record. 47 (10), Oct. 1986.
- 18.- Carthy, F.D., Lindsey, J.B., Gore, M.T. and Notter, D.R.: Incidence and control of subclinical mastitis in intensively managed ewes. Journal animal science. 66: 2715-2721, Apr. 14 1988.
- 19.- Coppoc, G.L.: Chemotherapy of Neoplastic Diseases. Section 15. p.p. 783-796. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th ed. (1988).
- 20.- Chen, Y.L., Hedberg, K., Barret, J.F., & Retsema, J.A.: Synthesis and B-lactamase inhibitory activity of thiazolyl penam sulfones. The Journal of antibiotics. 51 (1), Jan 1988.
- 21.- Dow, S.W.: Management of Anaerobic Infections. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. 18(6): 1167-1182, Nov. 1988.
- 22.- Elson, A.L., Box, S.J. & Gilpin, M.L.: New Quinone antibiotics of the granaticin type isolated from strep/ tomyces lateritius. The journal of antibiotics. 51 (4): 570-572, Apr. 1988.
- 23.- Epstein, R.L., Ashworth, R.B. & Simpson, R.M.: Chloramphenicol concentrations in calf muscle tissue. Am. J. Vet. Res. 47 (9): 2075-2077, Sept. 1986.
- 24.- Farrington, D.O., Jackson, J.A., Bently, O.E. and Barnes, H.J.: Efficacy of sulbactam-ampicillin in an induced Pasteurella haemolytica pneumonia model in calves. Am. J. Vet. Res. 48 (12): 1684-1688, Dec. 1987.
- 25.- Foulds, G., McBride, T.J., Knirsch, A.K., Rodríguez, W.J. and Khan, W.N.: Penetration of Sulbactam and Ampicillin into Cerebrospinal Fluid of Infants and Young Children with Meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 31 (11): 1703-1705, Nov. 1987.
- 26.- Fuchs, P.C., Barry, A.L. & Jones, R.N.: Evaluation of In Vitro Methods for Testing Suceptibility of Anaerobes to Ampicillin - Sulbactam and Amoxicillin Clavulanic Acid. Journal of Clinical Microbiology. 26 (6): 1246-1247, Jun. 1988.
- 27.- Gifford, G.A., Potter, A.A. and Babiuk, L.A.: Clinical and Pathological Evaluation of Sulbactam/Ampicillin for Treatment of Experimental Bovine Pneumonic Pasteurellosis. Can Vet. J. 29: 142-148, Feb. 1988.
- 28.- Gilmour, N.J.L., Gilmour, J.S., Quirie, M. and Donachie, W.: Treatment of experimental pasteurellosis in lambs with clavulanic acid and amoxicillin. Veterinary Record. 126(13): 311, Mar. 1990.
- 29.- Girard, A.E., Schelkly, W.U., Murphy, K.T. and Sawyer, P.S.: Activity of  $\beta$ -lactamase inhibitor sulbactam plus ampicillin against animal isolates of Pasteurella, Haemophilus, and Staphylococcus. Am. J. Vet. Res. 48 (12): 1679-1683, Dec. 1987.
- 30.- Goldtein, E.J.C. & Citron, D.M.: Comparative Activities of Cefuroxime, Amoxicillin - Clavulanic Acid Ciprofloxacin, Enoxacin and Ofloxacin against Aerobic and Anaerobic Bacteria Isolated from Bite Wounds. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 32 (8): 1143-1148, Aug. 1988.
- 31.- Grimshaw, W.T.R., Colman, P.J. & Petrie, L.: Efficacy of Sulbactam Ampicillin in the

- Treatment of Neonatal Calf Diarrhea. Veterinary Record. 121: 162-166, Aug. 1987.
- 32.- Grimshaw, W.T.R. & Coleman, P.J.: The Plasma Kinetics of Sulbactam - Ampicillin Administered to Calves by the Intramuscular and Subcutaneous Routes. Br. Vet. J. 143: 143-361, 1987.
- 33.- Grimshaw, W.T.R., Colman, P.J. and Weatherley, A.J.: The efficacy of sulbactam-ampicillin in the therapy of respiratory disease associated with ampicillin resistant Pasteurella species in housed calves. Veterinary Record. 12: 393-396, Oct. 1987.
- 34.- Guard, Ch.L., Byman, K.W. and Schwark, W.S.: Effect of experimental synovitis on disposition of penicillin and oxytetracycline in neonatal calves. Cornell Vet. 79 (2): 161-171, 1989.
- 35.- Harper, R.C.: The responsible use of chloramphenicol in small animal practice. 2. Clinical considerations. J. Small Anim. Pract. 28: 543-547, 1987.
- 36.- Horspool, L.J.I and McKellar, Q.A.: Disposition of oxitetracycline in horses ponies and donkeys after intravenous administration. Equine Vet. J. 22 284-285 (1990).
- 37.- Hubbell, J.A.E., Muir, W.W., Robertson, J.T. and Sams, A.: Cardiovascular effects of intravenous sodium penicillin sodium cefazolin and sodium citrate in awake and anesthetized horses. Veterinary Surgery 16 (3): 245-250, 1987.
- 38.- Huber, W.G.: Aminoglycosides, Macrolides, Lincosamides, Polymyxins, Chloramphenicol, and Other Antibacterial Agents. Section 14. p.p. 748-771. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 5th. ed. (1982).
- 39.- Huber, W.G.: Antifungal and Antiviral Agents. Section 14. p.p. 772-781. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th ed. (1988).
- 40.- Huber, W.G.: Penicillins. Section 14. p.p. 727-739. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 5th ed. (1982).
- 41.- Huber, W.G.: Tetracyclines. Section 14. p.p. 740-747. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth, N.H. and McDonald, L.E. Iowa State University Press. 6th. ed. (1988).
- 42.- Knifton, A. The responsible use of chloramphenicol in small animal practice. 1. Pharmacological considerations. J. Small Anim. Pract. 28: 537-542, 1987.
- 43.- Lees, P., May, S.A., Hocke, R.E. and Silley, P.: Cephalexin in ponies: A preliminary investigation. Veterinary Record. 126(26): 635-637, Jun. 1990.
- 44.- Longhofer, S.L.: Chemotherapy of Rickettsial, Protozoal, and Chlamydial Diseases. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. 18(6): 1183-1196, Nov. 1988.
- 45.- Ming-Zen, P.L. and Richardson, T.: Preparation and Characterization of Immobilized  $\beta$ -Lactamase for Destruction of Penicillin in Milk. J. Dairy Sci. 70 (10): 2032-2039, May. 1987.
- 46.- McCaughey, W.J., Campbell, J.N. and Elliott, A.: Reduction of sulphadimidine contamination in pig feedingstuffs. Veterinary Record. 126(5): 113, Feb. 1990.
- 47.- Murray, R.D., Allison, J.D. and Gard, R.P.: Bovine endometritis: Comparative efficacy of alfaprostol and intrauterine therapies, and other factors influencing clinical success. Veterinary Record. 127(4): 86-90, Jul. 1990.
- 48.- Nouws, J.F.M., Mevius, D., Vree, T.B., Baakman, M. and Degen, M.: Pharmacokinetics, metabolism, and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine, and



sulfamethazine and of their N4-acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows. Am. J. Vet. Res. **49** (7): 1059-1065, Jul. 1988.

49.- Nouws, J.F.M., Mevius, D., Vree, T.B. and Degen, M.: Pharmacokinetics and renal clearance of sulphadimidine, sulphamerazine and sulphadiazine and their N4-acetyl and hydroxy metabolites in pigs. The Veterinary Quarterly. **11** (2): 78-86, Apr. 1989.

50.- Papich, M.G.: The  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Clinical Pharmacology and Recent Developments. Compendium Equine. **9**(1): 69-74, Jan. 1987.

51.- Papich, M.G.: Therapy of Gram-Positive Bacterial Infections. In: Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Company. **18**(6): 1267-1285, Nov. 1988.

52.- Pérez, P.J., Rodríguez, A. y Aguilera, R.: Cloranfenicol intrapalpebral como tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa del ternero. Rvta. Cub. Cienc. Vet. **16** (3-4): 231-234, 1985.

53.- Poutrel, B., Serieys, F. and Ducelliez, M.: Efficacy of a germicidal post milking barrier-type teat dip in preventing intramammary infections. Veterinary Record. **126**(26): 638-640, Jun. 1990.

54.- Rizwi, I., Tan, A.K, Fink, A.L. and Virden, R.: Clavulanate inactivation of Staphylococcus aureus  $\beta$ -lactamase. Biochem. J. **258**: 205-209. 1989.

55.- Schwartz, J.I., Jauregui, L.E., Bachmann, K.A., Martin, M.E. and Reitberg, D.P.: Multiple-Dose Pharmacokinetics of Intravenously Administered Cefoperazone and Sulbactam When Given in Combination to Infected, Seriously Ill, Elderly Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **32**(5): 730-735, May. 1988.

56.- Soback, S., Kurtz, B. & Ziv, G.: Pharmacokinetics of phenoxymethyl penicillin (penicillin V) in calves. J. Vet. Pharmacol. Therap. **10**: 17-22, 1987.

57.- Soback, S., Bor, A., Kurtz, B. & Ziv, G.: Clavulanate-potentiated amoxicillin in vitro antibacterial activity and oral bioavailability in calves. J. Vet. Pharmacol. Therap. **10**: 105-113, 1987.

58.- Sparks, S.E., Jones, R.L. and Kilgore, W.R.: In vitro susceptibility of bacteria to a ticarcillin-clavulanic acid combination. Am. J. Vet. Res. **49**(12): 2038-2040, Dec. 1988.

59.- Step, D.L., Blue, J.T. and Dill, S.G.: Penicillin-induced hemolytic anemia and acute hepatic failure following treatment of tetanus in a horse. The Cornell Vet. **81** 13-18 (1991)

60.- Sweeney, R.W., Beech, J. & Simmons, R.D.: Pharmacokinetics of ticarcillin and clavulanic acid given in combination to adult horses by intravenous and intramuscular routes. J. Vet. Pharmacol. Therap. **11**: 103-108. 1988.

61.- Wilson, W.D.: Pharmacokinetics and estimated bioavailability of amoxicillin in mare after intravenous intramuscular and oral administration. Am. J. Vet. Res. **49** (10): 1688-1693, Oct. 1988.

62.- Woodnutt, G., Kernutt, I. and Mizen, L.: Pharmacokinetics and distribution of ticarcillin-clavulanic acid (timentin) in experimental animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. **31** (11): 1826-1830, Nov. 1987.

## MEDICAMENTOS ANTIMICÓTICOS 2020

Los hongos, parecidos a las plantas, inicialmente se les clasificó como plantas, pero son diferentes de las plantas porque no tienen clorofila, lo que les coloca en el reino Mycota o Eumycota. Son haploides mientras que las células eucarióticas son diploides. Tienen una existencia mutualista con los líquenes, y crecen de manera simbiótica en rocas y árboles. Por lo general son saprofitos, difieren de las plantas y están compuestos de filamentos ramificados, las hifas, que en ocasiones forman una masa intermesclandoce, el micelio, pero a diferencia de las plantas no son multicelulares. Los hongos son abundantes en el suelo, en la vegetación y en las aguas. Sus esporas se transportan en el aire y contaminan todo aquello en donde puedan reproducirse.

Los hongos sintetizan la lisina en forma diferente a otros organismos.

Poseen carbohidratos solubles característicos como la trehalosa, el manitol y el arabitol. Almacenan glicógeno.

La pared de los hongos es una de las principales estructuras importantes en la patogenésis de las infecciones por hongos. Una característica también de los hongos es su capacidad de cambiar su fenotipo como respuesta al sitio en donde se desarrollan.

Las micosis se pueden dividir en: superficiales, cutáneas, subcutáneas, sistémicas ó primarias y oportunistas. Son pocos los hongos que tienen la virulencia suficiente para que sean considerados como patógenos primarios capaces de iniciar infecciones serias en huéspedes inmunosuprimidos.

### ENSEGUIDA VEAMOS UN CUADRO SINÓPTICO DE ALGUNOS HONGOS QUE AFECTAN A EQUINOS

AGENTE MICÓTICO	ENFERMEDAD QUE CAUSA
Trichophyton equinum Trichophyton gypseum Trichophyton mantagrophytes Trichophyton verrucosum Microsporum equinum Microsporum grypseum Microsporum canis	DERMATOMICOSIS
Aspergillus fumigatus	ENDOMETRITIS NEUMONIAS ABORTOS
Aspergillus nidulans	MICOSIS GUTURALES
Candida albicans	MUGUET / ENDOMETRITIS
Histoplasma farciminosum	LINFANGITIS EPIZOOTICA
Rhinosporidium seeberi	RINOSPORIDIOSIS
Sporothrix schenckii	ESPOROTRICOISIS
Mucorales	MICOSIS MUCORAL / ABORTOS
Coccidioides immitis	COCCIDIOIDOMICOSIS

## INFECCIONES POR HONGOS MÁS IMPORTANTES EN PERROS Y GATOS

Superficial	Dermatofitos (Dermatofitosis) Microsporum y Trichophyton		Muy común
	Dermatitis, Perionixis, Onicomicosis		
	Candidiasis (Candida albicans): Dermatitis, pododermatitis ...		Ocasional Principalmente perros
	Malassezia pachydermatis (Dermatitis, Otitis, Intertrigo, Pododermatitis)		Muy común
	Miscelánea Rhodotorula, Candida sp, Trichosporon sp. Alternaria - Aspergillus (otitis, dermatitis)		Muy infrecuente
Profunda	Subcutáneos	Eumicetomas (i.e dermatofitos, dematiaceos).	Ocasional Principalmente gatos
		Feohifomicosis	Ocasional
		Hongos pigmentados	Principalmente gatos
		Hialohifomicosis Mohos no pigmentados	Infrecuente
		Pitiosis Pythium insidiosum	Muy infrecuente
Tipo	Ejemplos		Comentarios
Profunda (cont.)	Sistémico	Criptococosis Cryptococcus neoformans, C. gattii	Ocasional Principalmente gatos
		Mucormicosis : (mucorales: Absidia, Mucor, Mortierella) = (Zygomycoses pro parte)	Muy infrecuente
		Entomophtoromycoses : Entomophtorales Basidiobolus, Conidiobolus	Muy infrecuente
	Sistémico Hongo dimórfico	Sporotrichosis Sporothrix schenkii (primariamente cutáneo)	Muy infrecuente
		Histoplasmosis Histoplasma capsulatum	Muy infrecuente
		Blastomicosis Blastomyces dermatitidis	Exótico
		Coccidioidomicosis Coccidioides immitis	Exótico
Pseudomicosis (no verdaderos hongos)	Prototecosis Prototheca (P. zopfii y P. wickerhamii).		Infrecuente Principalmente perros
	Rhinosporidiosis Rhinosporidium seeberi		Muy infrecuente Principalmente perros

### Nomenclatura reciente para algunos dermatofitos (patógenos o no) aislados de perros y gatos

Nombre anterior	Hospedador Principal	Nombre nuevo
Microsporum canis	Perros, gatos....	Microsporum canis
Microsporum cookei	Geofílico (no patógeno.)	Paraphyton cookei
Microsporum fulvum	Geofílico(patógeno ocasional)	Nannizzia fulva
Microsporum gypseum	Geofílico (Patog.ocasional)	Nannizzia gypsea
Microsporum persicolor	Roedores....	Nannizzia persicolor
Trichophyton mentagrophytes	Perros, Gatos	Trichophyton benhamiae
Trichophyton porcellae	Cobayas	Trichophyton benhamiae
Trichophyton terrestre	Geofílico (no patog.)	Guarromyces terrestre

### PRINCIPALES MICOTOXINAS, HONGOS PRODUCTORES Y SÍNDROMES QUE AFECTAN AL GANADO OVINO

Micotoxinas	Hongos	Síndrome
Aflatoxinas	<i>A. flavus, A. parasiticus</i>	Hepatotóxico, nefrotóxico, inmunotóxico
Ocratoxinas	<i>A. ochraceus, A. fumigatus, P. verrucosum</i>	Nefrotóxico, poco patógeno para ovino
Zearalenonas	<i>F. roseum</i>	Estrogénico
Fumonisinias	<i>F. moliforme</i>	Hepatotóxico, nefrotóxico
Alcaloides	<i>Claviceps purpurea</i>	Ergotismo gangrenoso
Esporidesmina	<i>Pithomyces chartarum</i>	Eczema facial
Eslaframina	<i>Rhizoctomia leguminicola</i>	Parasimpático-mimético, salivar
Estaciobotriotoxina	<i>Stachybotrys alternans</i>	Ulceras en la boca

## FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS

Son de dos clases: **fungicidas**, que destruyen o matan a los hongos parásitos, y **fungistáticos**, que inhiben el crecimiento y multiplicación de los hongos. Las infecciones por hongos en el hombre y los animales pueden ser **externas** cuando atacan la piel, pelo, tejidos córneos, etc., o **sistémicas** cuando causan problemas internos en el organismo animal. Los ejemplos de este tipo de padecimiento son las neumonías micóticas de las gallinas y el aborto micótico de los bovinos. doi:10.1016/j.cub.2019.08.050, 2019

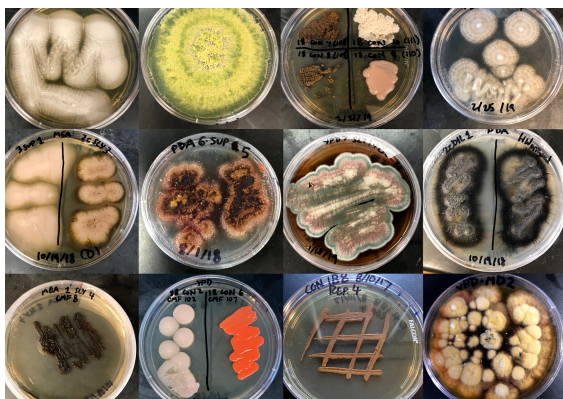
Es obvio que las infecciones por hongos que atacan a piel y demás órganos externos son terapéuticamente más fáciles de controlar que las infecciones sistémicas, aunque estas últimas son del todo incontrolables. Entre las enfermedades por hongos que producen las **infecciones sistémicas** se pueden mencionar las aspergilosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, mucormicosis y las paracoccidioidomicosis. Por lo general las infecciones anteriores penetran al huésped por vía aérea y por lo general la infección se limita al pulmón. Los hongos se pueden diseminar por vía sanguínea a órganos específicos; produciendo enfermedades como la blastomicosis cutánea y la meningitis criptocócica. En ocasiones como el caso de la mucormicosis se pueden diseminar de manera directa hacia las órbitas o hacia el cerebro.

En la actualidad existen nuevos agentes antimicóticos, como el clotrimazol, y otros viejos, como los ácidos grasos, que todavía se utilizan en el tratamiento de las infecciones por hongos en los animales domésticos.

Desde el punto de vista terapéutico las infecciones por hongos se clasifican en superficiales, profundas y sistémicas.

El **tratamiento de las micosis**. Para que la terapéutica antimicótica sea efectiva se hace necesario que se identifique el tipo de hongo que esta produciendo el problema, y esta acción es usual que sea difícil en el caso de las micosis sistémicas sobre todo cuando los medicamentos de acción antimicótica para administración sistémica son potencialmente tóxicos.

Debido a que el médico veterinario se encuentra en situaciones tales que puede tener acceso a lo más moderno de la terapia antimicótica, pero en algunas ocasiones se encuentra alejado de los centros de distribución farmacéutica modernos y necesita de utilizar medicamentos que se han utilizado desde antaño. Lo que justifica el estudiar las sustancias más antiguas y las más recientes.



De las micosis más importantes que afectan a los animales domésticos se pueden citar las siguientes:

El *Trichophyton mentagrophytes* (granulare) afectan a perros y gatos de campo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, colonias de animales de laboratorio y a la gente de campo; es muy raro su presencia en cerdos pero usual en perros; frecuente en gatos y caballos; su presencia es ocasional en vacas y ovejas.

El *Trichophyton verrucosum* es usual su presencia en vacas y frecuente en gente de campo.

El *Trichophyton equinum* es usual en caballos y

ocasional en los caballerangos.

El *Microsporium canis* es usual en perros y gatos; frecuente en gente citadina y ocasional en caballos y primates.

El *Microsporium gypseum* es frecuente en caballos; ocasional en perros y raro en gatos.

El *Microsporium nanum* es un hongo de presencia usual en los suideos.

El *Microsporium gallinae* es usual su presencia en aves.

## SE ESTUDIAN LOS ANTIMICOTICOS USADOS EN CAMPO DESDE LOS MAS SIMPLES HASTA, SI POSIBLE, LOS MAS MODERNOS.

### SULFATO DE COBRE

Se aplica contra hongos en forma de ungüento o pasta, a no más de 5% de concentración, o en solución acuosa al 1 a 2%. Se aplica una vez al día. Es **fungicida** muy activo por su poder astringente y su efecto cáustico. Se presenta en combinación con ácidos grasos, como el undecilénico, y se le llama undecilenato de cobre. También se expende en un complejo cúprico de 6-metoxi-1-fenazinol-5-10-dióxido, al que le asigna el nombre de cuprimixin o unitop.

Es de color verde oscuro, y al aplicarse al tejido vivo libera la mixima, lo que hace que cambie su color de verde en rosa. Ataca a *Trichophyton*, *Microsporum* y *Candida*. El caldo bordeles en uso desde 1880 es una combinación de sulfato cúprico y cal hidratada utilizado en el tratamiento de fungosis en plantas, pero también aplicado a fungosis superficiales de animales de trabajo en el campo. Se prepara en pequeñas cantidades.

El cobre se ha combinado con sulfadiazina, híbrido, para aumentar su efecto antibacteriano y antifúngico.

El **sulfato de cobre** se utilizó en la preparación del **Verde de París** que actúa en contra de la larva del mosquito, con el propósito de prevenir la malaria.

Debe aplicarse en una **concentración entre el 0,05% y 1%** para que así pueda ejercer sus acciones cicatrizantes y curativas.

### AMOROLFINE

La **amorolfina** (o **amorolfin**), es un fármaco **antifúngico** de **morfolina** que inhibe la **reductasa** D14 y la **isomerasa** D7-D8, que agota el **ergosterol** y causa que el **lignosterol** se acumule en los **membranas celulares citoplasmáticas** de los **hongos**.

Inhibe la síntesis de ergosterol en dos niveles: inhibe a la delta 14 reductasa y la delta 7-8 isomerasa, causando una falla en la síntesis del hongo, provocando la acumulación de esteroides estéricos en las membranas citoplásmicas.

Es efectivo contra (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), yeasts (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp.), algunos mohos (*Alternaria* spp., *Hendersonula* spp., *Scopulariopsis* spp.) y otros hongos (*Cladosporium*, *Coccidioides*, *Histioplasma*, *Sporothrix*) no ataca bacterias excepto *Actinomyces*.

Se usa contra onicomicosis (uñas) y dermatofitosis.

### CICLOPIROX doi: [10.5114/pdia.2014.40968](https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40968)

Antimicótico que es recomendado para aplicar en la piel, cuero cabelludo, onicomicosis, como seborreico, en dermatitis, pitiriasis versicolor, candidiasis vaginal.

Se encuentra presente en lacas para las uñas como ácido libre y en otras fórmulas como sal etanolamina. Las más activas son las de ácido libre.

Su efecto se deriva de su capacidad de quelar los cationes trivalentes, incluyendo al  $Fe^{3+}$  y al  $Al^{3+}$ . Resultando en una inhibición de las enzimas dependientes de estos metales, sobre todo los citocromos, las catalasas, y las peroxidasas. Acción que disminuye el transporte de iones a través de las membranas citoplasmáticas de las membranas del patógeno, lo que disminuye la entrada de nutrientes. El Ciclopirox inhibe la permeabilidad de los aminoácidos como la leucina hacia el interior de la célula, el hongo pierde iones de potasio e inhibe la cascada de eventos relacionados con el ácido araquidónico.

Su actividad antifungal es amplia, ataca a dermatofitos como *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), hongos como *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*), mohos como: *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium solani*.

Se observa que es activo contra bacterias Gram +, Gram -, *Mycoplasma*, *Trichomona vaginalis* y otras..

Posee actividad anti inflamatoria al inhibir la cascada de eventos relacionados con el ácido araquidónico, inhibiendo la síntesis de Prostaglandinas y leucotrienos en los granulocitos polinucleares. Su efecto anti inflamatorio es mejor comparando con el producido por naftifine, terbinafine, ketoconazole y econazole

### **MONOSULFIRAM**

Es uno de los compuestos orgánicos azufrados más activos como fungicida. Debe guardarse en frascos ámbar, en lugares frescos. En un sólido amarillos o amarillo-café, de olor sulfuroso. Se utiliza en caso de micosis cutáneas del ganado, en solución alcohólica al 25%. Se debe pintar el área de piel afectada, previo lavado y remoción de costras. Se debe repetir el tratamiento cada dos o tres días; la curación es lenta. En pequeñas especies se utilizan concentraciones al 2.5% para mayor seguridad, aunque tiene lenta eficacia al controlar micosis.

También se mezcla en jabones a concentraciones no mayores del 5%, ya sea en pastilla o en emulsión. Es muy útil contra la sarna sarcóptica y demodésica y ataca a gran variedad de insectos (pulgas, piojos, etc.).

### **SALICILANILIDA**

Esta y varias clorosalicilanilidas son medicamentos antimicóticos de reciente invención. La salicilanilida es una sustancia sin olor, de color rosado, ligeramente soluble en agua, pero muy estable en solventes orgánicos.

Es efectiva contra Microsporum y algunas cepas de Trichopyton. Es principalmente fungistático y se aplica en forma de ungüento en una concentración no mayor de 5%. A mayor concentración puede ser irritante. Se aplicará diariamente, durante el tiempo necesario para abatir la infección.

### **VIOLETA CRISTAL SOLUBLE**

Es una tintura del grupo rosanilina con una acción fungistática efectiva contra Monilia, Torula, Microsporum y Trichopyton. Es muy conocido por el color púrpura verdoso oscuro. Es soluble en proporción de 1:200 en agua, muy soluble en alcohol y cloroformo, pero en éter. Su nombre químico es hexametilpararrosanilina presenta como cristales de color azul verdoso brillante. Tiene propiedades antimicóticas, antibacterianas, antiparasitarias y antimicóticas. Su mecanismo de acción es bacteriostático.

Estos compuestos junto con el violeta cristal forman la violeta de genciana. El autor la prepara en 9 litros de agua limpia o pura, añadiendo un litro de alcohol etílico y 100 gramos de violeta cristal soluble. Cuidando que el violeta cristal sea soluble, porque el azul violeta lo expenden como extracto o polvo y no funciona como tintura.

Además de ser antimicóticos atacan a las bacterias grampositivas; se les ha utilizado como antiparasitarios, en especial contra oxiuros y estrongilos.

Como fungistáticos se utilizan principalmente para atacar micosis cutáneas de animales pequeños, en concentraciones de 1.35% para tratar la candidiasis vaginal. La tintura de violeta de cristal pura, en forma de bismuto de violeta cristal al 1% en ungüento, se utiliza para tratar la Tinea pedis.

El autor lo utiliza en el descolado del cordero con liga o burdizo mojando el área de posicionamiento de la liga, al usar el burdizo, antes de retirarlo, se empapa con violeta (azul vet) el área de corte. El violeta impide la llegada de moscas y tiende a desecar a herida. En problemas de dermatosis bovina se ha empleado combinado con yoduro de sodio (2%), azufre (2%) violeta de genciana (1%) disuelto todo en agua purificada. Tesis Mario ortiz Arroyo 1976

### **DICLOROFEN**

Este compuesto, además de ser efectivo contra tenias, es también un fungicida de gran utilidad, ataca con efectividad a Tricofiton y Microsporum. Se usa en ungüento o solución hidroalcohólica en concentración de 2%. Su eficacia se obtiene con pocas aplicaciones, pero se debe aplicar una vez al día durante tres días seguidos, o una aplicación cada tercer

día, tres veces. Se puede utilizar en todas las especies domésticas, sobre todo contra hongos causadas por Trichopyton o Microsporum. Se puede combinar con tolueno y como recurso de campo se utiliza para eliminar ascáridos, ancilostoma y tenias de perros y gatos,

### **ACIDO UNDECILENICO O UNDECENOICO**

Es un líquido amarillo oleoso, de olor graso característico. Insoluble en agua, pero miscible con aceites y solventes orgánicos. Es fungistático y tiene especial acción contra Miscrosporum; además posee una acción bactericida. En ungüento se usa al 15% y en solución al 10%. Muestra su mayor eficacia a pH ácido, por lo cual se le combina con el ácido propiónico y otros. un preparado integrado por los ácidos propiónico y undecilénico representantes de la acción defensiva cutánea, dotados de gran acción fungicida y careciendo casi absolutamente de propiedades irritantes y hexilresorcinol de efecto bactericida. Actúan de forma sinérgica, aumentando la actividad antimicótica, sin producir irritación cutánea.

Se ha utilizado también el propionato de sodio para controlar la acetonemia a razón de 1/4 Kg diario.

### **ACIDO CAPRILICO**

Se usa en forma de sales de zinc y sódicas llamadas caprilatos, caproatos y acetoatos. La sal sódica es hidrosoluble, pero la sal de zinc no es soluble. Son los mejores fungicidas del grupo de los ácidos grasos. Se utilizan contra micosis cutáneas en pequeñas especies, en una concentración del 15%, aisladas o combinadas entre sí.

### **ACIDO BENZOICO** (ácido fenilfórmico)

Posee propiedades bacteriostáticos y fungistáticas, sobre todo a pH ácido de 5. Se utiliza al 6%, al cual se añade un 3% de ácido salicílico, disuelto en ungüento a base de polietilenglicol y agua. Esta combinación es fungistática y queratolítica; útil en las infecciones micóticas y de la piel en pequeñas especies.

En la industria, el ácido benzoico se utiliza como preservativo de frutas y alimentos.

### **ACIDO SALICILICO**

Sustancia cristalina derivada de las flores de la Spiracea ulmaria, que actualmente se produce en forma sintética. Como queratolítico se usa al 4% en alcohol o en pomada. Componente de ka oinada de Whitfield que contiene 3% de ácido salicílico, 6% de ácido benzoico y vaselina estéril.

Posee actividad fungistática moderada y es antiséptico. Encuentra mejor uso como queratolítico, ablanda la capa de queratina, ayuda a la exfoliación de las capas de la piel, al producir una irritación suave y beneficiosa a las capas profundas del tejido epitelial, y se puede combinar con el ácido benzoico en proporción de dos partes de ácido benzoico por una de ácido salicílico.



## YODUROS

El yoduro sódico y potásico se distribuyen con facilidad en el organismo, Parece que aumentan la resistencia del paciente estimulando sistema halida-peróxido de las células fagocíticas, estimulando su respuesta fagocitaria. El yoduro de sodio se utiliza en las esporotricosis pero es más efectivo el itraconazole. El yoduro de sodio combinado con el ketoconazole parecen ejercer un efecto aditivo. DOSIS: gatos 20 mg/kg.; perros 40 mg/kg., oral una o dos veces al día con una respuesta en 1 a 4 semanas, continuar por varias semanas después de un buen efecto. En vacas para hongo de la piel IV 1 g/15 Kg en solución al 10%.

**YODURO DE POTASIO.** Es un medicamento administrable por vía oral contra la esporotricosis. Su mecanismo de acción: Alteraciones de la permeabilidad de la membrana. Se emplea tintura de yodo en lesiones por Tricofitos en bovinos y equinos por lapsos variables entre 15 a 30 días y con respuestas, en general, favorables. En especies pequeñas no se recomienda la tintura por el efecto irritante, sobre todo en lesiones iniciales con dermis expuesto.

En perros con aspergilosis nasal se aplica a razón de 40 mg/kg en perros y de 20 mg/kg en el gato.

En vacas el yoduro sódico al 10% IV en dosis de 1 g/kg para resolver problemas de tiña.

## LA POVIDONA YODADA ( iodopolivinilpirrolidona)

permite la liberación gradual desde la macromolécula transportadora sin efectos irritantes de importancia. Es, sin duda el recurso tópico de mayor utilización tanto en terapias únicas y mixtas en pequeños animales. Útil en el tratamiento de heridas superficiales, con la ventaja de que no obstaculiza el proceso de cicatrización,

Actúa sobre las proteínas estructurales y enzimáticas de las células microbianas, destruyéndolas por oxidación. Es activa frente a bacterias (Gram+ y Gram-), hongos, virus, protozoos y esporas.

Se han descrito reacciones en felinos especialmente en gatos siameses y exteriorizada por aparición o aumento del prurito, fenómeno que remite con la suspensión de la terapia. Otro de sus efectos adversos son el hipotiroidismo, y signos de modismo. Aplicación: Una tocadía diaria por 20 a 30 días es suficiente en terapias únicas o mixtas. La povidona yodada forma parte del esquema terapéutico de las otitis atribuidas a *Malassezia pachydermatis* sola o asociada a bacterias, pero sus efectos se reducen en presencia de material orgánico: detritus celulares, pus, que deben ser previamente removidos.

En niños fué útil para el tratamiento de la otitis media crónica, con efectividad igual al de la ciprofloxacina [doi.org/10.4067/S0718-48162009000300014](https://doi.org/10.4067/S0718-48162009000300014) . Efecto que el autor ha utilizado en el tratamiento de otitis media en perros como el Cocker spaniel y otros de orejas largas y peludas.

## GRISEOFULVINA

Este antimicótico se obtiene de *Penicillium griseofulvum*; es insoluble en agua y termolabile, muy soluble en lípidos. Estable en estado seco, a 38°C, hasta durante 20 meses. Es un benzoflurano que además tiene propiedades antibióticas. **ESPECTRO ANTIMICÓTICO:** Ataca a todos los **dermatofitos**. Inhibe el crecimiento *in vitro* de varias especies de *Trichophyton* y *Epidermophyton*. No ataca a bacterias ni a otros hongos. Actúa mejor en las etapas tempranas de la infección micótica; los micelios de *Microsporum* y *Trichophyton* destruyen la griseofulvina. **MECANISMO DE ACCIÓN** La unión del medicamento con las células ocurre en dos fases: una de efecto inmediato y que no requiere de energía; otra de mayor duración, que se relaciona íntimamente con el metabolismo de la célula. El medicamento se une a los lípidos celulares sin unirse al DNA ni al RNA; provoca una síntesis de DNA mayor de lo necesario; esto da lugar a acumulación que deforma la célula,

se inhibe su crecimiento. Se observa que se conjuga a la proteína de los microtúbulos del hongo. Debido a su mecanismo de acción su uso se limita a infecciones en donde el hongo está en franco crecimiento debido a que uno de los efectos principales de la griseofulvina es inhibir la mitosis de los hongos. Se ha observado que es capaz de estimular la actividad enzimática del hígado, por lo cual disminuye la actividad de los anticoagulantes del tipo de la hidroxycumarina, como la warfarina. Por otro lado se ha observado que los barbituratos deprimen la actividad de la griseofulvina. **ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN.** Se absorbe bien en el intestino sobre todo si la dieta que acompaña a la medicación es de tipo graso. Gran cantidad de una dosis se elimina en las heces. El medicamento posee afinidad por la piel enferma y se deposita en las células precursoras de queratina donde persiste. Cuando estas células se diferencian y forman queratina, con la presencia de la griseofulvina, se evita la invasión de hongos. Esta es la razón por la que la piel, el pelo y las uñas nuevas sean las primeras en quedar libres de la enfermedad. Cuando la queratina infectada por hongos se cae al descamarse, se lleva consigo al hongo. La nueva piel y pelo vienen saturados de griseofulvina, la cual impide la proliferación de hongos. Se puede detectar la griseofulvina en el estrato córneo de la piel, 48 a 72 horas después de iniciar el tratamiento. No se encuentran cantidades apreciables de griseofulvina en líquidos, tejidos y cavidades del organismo animal.

Se ha combinado la griseofulvina con sulfóxido de dimetilo al tratar infecciones por Microsporum canis en cobayos y gatos.

El tratamiento local es de una duración aproximada de 10 días.

**TOXICIDAD;** Es teratogénico en gatos, sobre todo durante el primer tercio de la gestación, dando lugar a malformación del cerebro, anomalías esqueléticas, espina bífida, anoftalmia, y atresia ani. No administrarse en hembras preñadas.

#### **DOSIS**

Perro y gato: 25 a 40 mg/kg/día, por vía oral durante tres a cuatro semanas en aquellas infecciones de piel y faneras. Debe cortarse el pelo del animal lo más corto posible y recomendar una extremada limpieza.

En lesiones onicomicóticas (onicos=uña) la terapia es más prolongada, pero dura de tres a cuatro meses y hasta un año.

Becerro y vaca: 2.5 a 5 gramos/día durante una semana.

Caballo: 2.5 a 5 gramos/día durante tres a cuatro semanas.

Recomendaciones útiles para evitar la reinfección:

1. Desinfectar el área de la vivienda del animal.
2. Destruir la cama vieja (quemándola es el mejor control).
3. Pelar lo más corto posible el pelo de los animales.
4. Examinar frecuentemente y con mucha atención a los animales-males afectados.

#### **ANTIBIOTICOS ANTIFUNGALES POLIENICOS**

En este grupo se acomodan la anfotericina B y la nistatina.

#### **ANFOTERICINA B**

Se obtiene de *Streptomyces nodosus*, el cual produce dos anfotericinas: A y B. La de uso terapéutico es la B, que es un antibiótico muy similar a la nistatina. Es insoluble en agua, inestable a 37°C. Su pH óptimo es de 6 a 7.5; el pH ácido disminuye su eficacia.

Se le combina con deoxicolato sódico para formar una dispersión coloidal que permita su aplicación intravenosa.

**EFFECTO ANTIMICÓTICO** Es fungistático de amplio espectro, ataca a *Histoplasma*, *Criptococcus*, *Coccidioides*, *Candida*, *Rhodotorul*, *Sporotrichum*, *Blastomyces*, *Lishmania brasiliensis* y *Leishmania mexicana*. No ataca a bacterias, Rickettsias ni virus; es fungistático y fungicida.

**MECANISMO DE ACCIÓN** Se conjuga con el ergosterol en la membrana provocando la salida del contenido celular, en las células mamíferas se conjuga con el colesterol de la membrana pero con menos intensidad. **ABSORCIÓN,**

**METABOLISMO Y EXCRECIÓN** Es un macrólido que en su estructura tiene partes lipofílicas y hidrofílicas. Lo que le permite comportamientos farmacocinéticos variados. No se absorbe bien en el intestino y cuando se administra por vía parenteral se prefiere la vía intravenosa. Después de su aplicación produce niveles terapéuticos sanguíneos que perduran 24 horas, pero se ha observado que persiste durante semanas. Al suprimir la medicación diaria se excreta en la orina en cantidades muy pequeñas durante semanas. Se difunde muy poco hacia el líquido cefalorraquídeo y cámaras oculares. **USOS** Es el medicamento de elección en el caso de las candidiasis y criptococosis diseminadas combinadas combinado con la fluocitocina. En micosis generalizadas mortales, como histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis.

En medicina veterinaria los perros son los que han sido sometidos a terapia mediante este compuesto, con dosis de 0.5 mg/kg. por vía intravenosa por día. Para su aplicación el compuesto se disuelve primero en agua destilada y luego se le añade dextrosa al 5%, de tal manera que de una concentración final de 0.1 mg/ml. La solución inyectable debe descartarse sin excusa ante la presencia de cualquier precipitado por pequeño que sea. No se diluirá en soluciones electrolíticas, ácidas ni añadidas con preservativos porque se precipita.

### **NISTATINA**

Es un antimicótico, al igual que la anfotericina y la natamicina forman el grupo antimicótico llamado de los polienos.

La nistatina es producida por Streptomyces noursei. Posee la propiedad de inhibir el crecimiento de una amplia variedad de hongos, ya sean patógenos o no patógenos. No ataca a las bacterias. Es ligeramente soluble en agua, a razón de 10 a 20 unidades por mililitro. Se descompone con rapidez en presencia de agua y plasma. En estado sólido desecado es estable hasta por tres meses, a una temperatura de 40°C. Un miligramo debe contener no menos de 2 000 unidades de nistatina. **ESPECTRO ANTIMICÓTICO** Es fungicida y fungistático. Los hongos no desarrollan resistencia. Ataca principalmente a Candida, Pityriporum, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Trichopyton, Epidermophyton y Microsporium. Asimismo ataca a algunos hongos filamentosos y dimórficos y se ha reportado que Prototeka es sensible. No ataca a protozoarios, bacterias ni virus. **MECANISMO DE ACCIÓN** Ocupa los sitios de conjugación para el ergosterol en la membrana de los hongos y levaduras sensibles; produce en éstos un cambio en la permeabilidad de la membrana y permite la salida de iones potasio y otros compuestos intracelulares. **ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN** Al administrarlo por vía oral no se absorbe en el intestino, por lo que una dosis oral es excretada totalmente en las heces. No se absorbe a través de la piel ni las mucosas. Se ha administrado por vía endovenosa para tratar micosis generalizadas en el hombre. **USOS Y DOSIS** Se ha utilizado para atacar la micosis del buche de pavos, en concentraciones de 62.5 a 250 ppm en el agua de bebida. En vacas lecheras se usa para atacar mastitis causadas por levaduras, a razón de un millón de unidades (24 mg) por cuarto. En el perro, la dosis oral diaria es de 2 000 U.I./kg. En aves se han empleado dosis orales de 20 000 a 300 000 U.I./pollo de 16 días para tratar infecciones por Eimeria tenella y Eimeria máxima.

### **NATAMICINA (Piramicina)**

Producida por Streptomyces natiliensis, derivado poliénico. Ejerce su acción sobre la membrana celular del hongo. Ataca a hongos filamentosos y dimórficos y a varias levaduras. Se usa en ungüentos oftálmicos a una concentración de 5% para atacar infecciones oculares producidas por Fusarium y Cephalosporium. Este compuesto es único porque en suspensión al 2.5% se utiliza en el tratamiento de infecciones respiratorias. En vacas se recomienda contra Trichopyton verrucosum, aplicándola dos veces en aerosol, con intervalo de cuatro días. No irrita y se puede nebulizar cerca de los ojos. Se prepara a 100 ppm en agua, cuidando de no exponerlo a la luz solar y que los animales sean tratados en la

sombra. Se deben envasar en frascos de plástico porque se inactiva con los metales pesados.

En caballos se recomienda para tratamiento de la micosis por Trichopyton y Microsporum. Se aplican dos tratamientos con intervalos de cuatro días, pero se aplica con una esponja porque los caballos se asustan con el nebulizador. La solución debe hacerse en agua, a 100 ppm, utilizando 3/4 de litro en caballos pequeños y jóvenes, y hasta un litro en caballos grandes. Se recomienda tratar los cepillos y utensilios de los caballos. La inyección intraperitoneal de natamicina es de 10 veces más tóxica que la nistatina, por lo cual se usa sólo para aplicación tópica. En mastitis por Candida se utilizan 20 ml de una solución al 2.5% o 10 ml al 5%, una aplicación diaria por tres días. Las soluciones se preparan en utensilios de plástico.

### **CLOTRIMAZOL**

Pertenece al grupo de los antifungales imidazólicos en los que se incluye el econazole, ketoconazole y miconazole. Químicamente es muy afín con el miconazole. Posee la capacidad de afectar la capacidad de los hongos interfiere con la función del citocromo responsable de la 14-demetilación del lanosterol, porque es el precursor del ergosterol, de esta manera interfiere con la síntesis del ergosterol; afectando la permeabilidad de la membrana celular del hongo. Ejerce el mismo efecto en las células mamíferas pero se requiere de concentraciones más elevadas que las que se necesitan para atacar a los hongos. Es especialmente activo contra hongos que están en pleno desarrollo, pero su efecto es micostático, siendo posible la reincidencia de la infección clínica si la terapia no se continúa. Es activo contra la mayoría de los hongos patógenos incapaces de desarrollar resistencia primaria a su efecto fungicida. Se aplica en forma de ungüento, en solución y en pesarios vaginales. Encuentra especial aplicación en el tratamiento de infecciones vaginales por Candida. En mastitis micótica bovina 100 a 200 mg/cuarto/día o al 1% en solución o en crema, se aplica de una a cuatro veces una vez por día. En solución al 1% para infecciones de la cornea por Aspergillus, los caballos lo toleran bien, y es útil en la aspergilosis nasal.

### **MICONAZOL**

El nitrato de miconazol es una sustancia incolora, inodora, con un espectro antimicótico bastante aceptable. Es fungicida eficaz contra Trichophyton, Epidermiphyton, Microsporum, Candida, Criptococcus y Aspergillus.

Se usa en forma de ungüento o solución al 2%. Para el tratamiento de la candidiasis es superior a la nistatina. Se considera peligroso usarlo en los estados de preñez. Se administra local o por inyección IV. En vacas con mastitis por Candida se administra un tratamiento de 8 días con 50 a 100 mg disueltos en 60 ml de agua por cuarto. En mastitis por Aspergillus se administra por vía intra arterial en la ubre. En aspergilosis nasal dá buenos resultados.

Es peligroso su uso en gatos.

### **KETOCONAZOL**

Derivado azólico, poco soluble en agua muy lipfilico que necesita de un pH ácido para disolverse. Este es el único de los antifungales imidazolicos que se absorbe por vía oral.

**ESPECTRO ANTIMICÓTICO** Tiene un efecto fungistático contra una amplia variedad de hongos filamentosos, incluyendo a dermatofitos, levaduras y a hongos dimorficos. Malassezia canis es susceptible. Por lo general Aspergillus es resistente. Actúa también contra algunos gérmenes gram positivos, Leishmania, Plasmodium, y contra otros protozoarios. Se utiliza como última opción para infecciones mucocutáneas que no ceden al tratamiento con otros antifungales o griseofulvina. En el perro y el gato se utiliza para el tratamiento de micosis en dosis de 10 a 30 mg/kg/día, pero para afecciones micóticas que afectan a la cavidad nasal y al sistema nervioso central se recomiendan dosis de 40 mg/kg/día. En los gatos se puede aumentar la dosis hasta 70 mg/kg/día sin provocar

muchos efectos secundarios. Después de su administración oral se absorbe con rapidez distribuyéndose bien a la mayoría de los tejidos y presentando una vida media de 2.8 horas en la mayoría de los perros y su expulsión total requiere de 24 a 72 horas. El ketoconazol se ha utilizado en el tratamiento de infecciones por Candida, Blastomices dermatidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Criptococcus neoformans y Dermatófitos entre otros. En el caso de Candida inhibe que esta produzca micelio y pseudomicelios cuando es fagocitada por los leucocitos.

Se ha observado que el ketoconazol también es efectivo contra Blastocistis hominis, Tripanosoma cruzi, Trichinella spiralis, Prototeca y Leishmania.

Debido a que inhibe la formación del colesterol en los mamíferos en dosis de 30 mg/kg.; en consecuencia disminuye la síntesis de hormonas derivadas del colesterol como el cortisol, asimismo puede antagonizar al cortisol ocupando los receptores celulares, para este corticosteroide esta acción lo hace útil en el tratamiento de enfermedades por hipersecreción adrenal utilizando una dosis de 30 mg/kg/día dividida en dos a tres tomas. En humanos se emplea el ketoconazol para el tratamiento del carcinoma prostático, pero en perros es usual que se recurra a la castración lo cual no quita la probabilidad de que se presente un carcinoma prostático aún años después de la castración lo que hace del ketoconazol un elemento terapéutico importante para el tratamiento de prostatitis y de neoplasias prostáticas. Los efectos del ketoconazol en los niveles de cortisol del perro no son muy evidentes en el gato.

### **ECONAZOLE NITRATO**

Su mecanismo de acción es similar al del cotrimazol. Tiene efectos fetotóxicos y embriotóxicos en el ratón, conejo y rata.

### **ITRACONAZOLE**

Es otro antifungal triazólico relacionado con el ketoconazol pero es más poderoso contra Aspergillus. Es poco soluble en agua, muy lipofílico, dibásico débil, que necesita de un pH ácido para su absorción. **ESPECTRO ANTIMICROBIANO:** Por su acción selectiva por el sistema citocromo de los hongos, es más poderoso que el ketoconazole con un espectro más amplio. Ataca a Criptococos, Sporotrix, alternaria, Aspergillus y C. Tropicalis. Su actividad es variable contra Candida, dermatófitos y los agentes de la faehifomicosis.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorbe bien por vía oral y se distribuye bien por todos los tejidos, no a líquido cerebroespinal. En el hígado se metaboliza. **VIA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS:** 10 mg/kg/día en monogástricos.

### **ENILCONAZOLE**

También es un derivado parecido al ketoconazol, es fungicida y esporocida. Ataca a Aspergillus, especies de Penicillium y a dermatófitos. Es recomendado como el mejor en Aspergilosis nasal con lavados de las fosas dos veces al día por 7 a 10 días.

### **FLUCONAZOLE**

Es hidrosoluble, se une débilmente a las proteínas, se absorbe bien por vía oral con amplia distribución en todos los tejidos. Se puede administrar por vía intravenosa. Ha sido muy útil en el tratamiento de las candidiasis local o sistémica. Es tan efectivo como la amfotericina en el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda y en pacientes con SIDA es muy útil en el tratamiento de soporte. Es de elección en la cistitis por candida. En el perro con aspergilosis nasal o penicilinosis nasal se ha utilizado con éxito por vía oral en dosis de 2.5 a 5 mg/kg. en dos partes. El tratamiento es prolongado, hasta 8 semanas.

### **ZERTACONAZOLE**

Imidazólico que inhibe la síntesis del ergosterol, elemento esencial de la pared celular de los hongos, en humanos se ha usado contra tinea corporis, tinea cruris, tinea manus,

tinea barbae y tinea pedis. Es efectivo contra los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. También es efectivo contra algunas bacterias gram +. En baja concentración es fungistático y en altas concentraciones es fungicida.

### **TOLNAFTATO** (ácido carbamotioico)

Fungicida muy eficaz para tratar infecciones micóticas localizadas. Insoluble en agua. Ataca a *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. *Candida* no es susceptible. El tolnaftato no posee actividad antibacteriana. Se usa al 1% disuelto en polietilenglicol. Las lesiones micóticas queratinizadas no responden a menos que se altere el tratamiento con ácido salicílico. No es útil en las onicomicosis.

Las infecciones se limpiarán con mucho cuidado con agua y jabón, y una vez secas se les aplicará el ungüento una o dos veces al día. Es recomendable administrar la griseofulvina como coadyuvante contra la micosis.

### **CANDICIDINA**

Es un antibiótico poliénico producido por *Streptomyces griseus* con una capacidad antibacteriana similar a la de la anfotericina B. No ataca a los hongos filamentosos ni a *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Coccidioides*.

Es fungistático y fungicida; muy útil contra candidiasis en forma de ungüento al 0.06%.

### **TIABENDAZOL**

Además de sus propiedades antiparasitarias, ha sido utilizado como fungicida para impedir la formación de aflatoxinas en los alimentos. Es activo contra *Blastomyces*, *Fusarium*, *Monilia*, *Penicillium* y *Trichophyton*.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Parece inhibir los procesos de transmisión y de síntesis proteínica. **ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** Se absorbe rápidamente en el intestino y se excreta en su mayor parte por la orina. El tratamiento de micosis clínicas por la vía oral no se ha fundamentado en estudios de campo. Posee un amplio margen terapéutico y la dosis para todas las especies es de 20 a 50 mg/kg. También se ha utilizado en ungüentos en concentraciones de 2% al 4%.

### **HALOPROGIN**

Es un éster fenólico halogenado, eficaz contra *Epidermophyton*, *Malassezia*, *Microsporum* y *Trichophyton*. Es poco tóxico; se ha utilizada en el perro y el gato en forma de ungüento, al 1%, en dos aplicaciones diarias, durante tres semanas.

### **FLUCITOSINA** (Alcobon)

Un derivado de las pirimidinas con flúor. Ligeramente soluble en agua pero muy soluble en alcohol. Este antimicótico es útil contra *Criptococcus*, *Candida*, *Torulopsis*, *Aspergillus* y *Sporotrichum*. Son resistentes: *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *Rhizopus oryzae* y *Absidia corymbifera*. **MECANISMO DE ACCIÓN** Una vez dentro de la célula micótica es deaminado y se convierte en 5-fluorouracilo, el cual es un compuesto citotóxico, que se incorpora al RNAm impidiéndole su función correcta. Inhibe la síntesis de DNA y RNA en el núcleo.

**ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN** Se absorbe rápidamente en el intestino y se difunde hacia todos los tejidos incluyendo el líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso. La vida media de este compuesto en el hombre es de tres a cuatro horas. Es menos tóxico que la anfotericina pero puede provocar vómito y diarrea.

**DOSIS** Se recomiendan dosis orales de 50 a 150 mg/kg. cada 6 horas para monogástricos, con un tiempo máximo de tratamiento de cuatro a seis semanas. Encuentra su aplicación definida en gatos con infección por *Criptococos*, combinada con anfotericina B o ketoconazole.

**Precauciones:** Inhibe la función de la médula ósea. Combinado con anfotericina se utiliza contra Candida y Criptococcus neoformans.

### **ISETIONATO DE HIDROXISTILBAMIDA**

Antimicótico muy tóxico, se descompone con la luz. Util contra blastomycosis generalizada y pulmonar. También ataca protozoarios.

### **ACRISORCINA**

Es una combinación de 4-hexilresorcinol con 9-mino-acridina; especialmente activa contra Malessezia furfur.

### **CLIOQUINOL (Vioformo)**

Es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol. Se utilizó para administración oral en el tratamiento de algunas infecciones gastrointestinales, sin embargo no se recomienda su uso debido a que se le culpa de producir una neuropatía mielo-óptica. Antimicótico útil en infecciones de piel y vagina; parece muy útil contra Trichomonas.

Después de su aplicación local en piel de humanos intacta se observó que puede absorberse en gran cantidad (hasta en un 40%).

### **TERBINAFINA**

Inhibe la biosíntesis del ergosterol en la pared celular del hongo interfiriendo con la enzima escualeno epoxidasa.

Aplicable por vía oral y tópica. Se absorbe en tracto GI, logrando concentraciones altas en tejidos, piel, uñas y pelos. La mayor parte (70%) se excreta en la orina, poco presente en leche.. Se usa en dermatofitosis de la piel.

Dosis en perros y gatos es de 10 mg/kg oral cada 24 horas

### **CICLOPIROXOLAMINA (Loprox)**

Este es una hidroxipiridona que inhibe la absorción de los precursores para la síntesis de macromoléculas. Su acción contra hongos parece ser similar al del cotrimazole. Se utiliza para el tratamiento de fungosis cutáneas. En estudios de toxicidad se observa que no daña al feto ni afecta la fertilidad.

### **CASPOFUNGINAS DE LAS EQUINOCANDINAS**

Es el primer representante de una nueva clase de antifúngicos denominados equinocandinas que posee un nuevo mecanismo de acción: interfieren en la síntesis de la pared del hongo Interacción con el sitio activo: formación de asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima.

#### **MICAFUNGINA, ANIDULAFUNGINA, MICALFUNGINA**

Antifúngicos bajo investigación Inhibe la síntesis de glucano estructural. Interacción con el sitio activo. son posibles las asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima, así como asociaciones Van der Waals entre el CH<sub>3</sub> del fármaco y el CH<sub>3</sub> de la enzima. Ahora todo el segmento lipofílico del fármaco reacciona con la parte apolar de la enzima a través de interacciones tipo London. En cambio, la parte hidrofílica puede tener interacciones por puentes de hidrógeno con la enzima.

Actúan inhibiendo selectiva e irreversiblemente la enzima 1,3-β-D-glucano sintasa, indispensable para la síntesis del 1,3-β-D-glucano que provee de estabilidad osmótica a la pared celular, y su presencia es determinante para el crecimiento y la división celular.

Las equinocandinas ejercen un efecto fungicida que es activo sobre diversas especies de *Aspergillus* y *Candida*, incluyendo cepas resistentes a anfotericina y fluconazol. También han demostrado cierta actividad frente a *Pneumocystis jirovecii*. La aparición de cepas

resistentes se relaciona con la mutación de genes codificadores de la 1,3-β-D-glucano sintasa.

Actualmente, se considera que las equinocandinas son al menos tan eficaces como los antifúngicos triazólicos en la profilaxis y el tratamiento de las micosis sistémicas, pero con una incidencia notablemente inferior de efectos adversos.

## **LAS NICOMICINAS**

Se han utilizado eficazmente contra micosis generalizadas como la blastomicosis y la coccidioomicosis.

## **AMOROLFINA**

De uso exclusivamente tópico, contra dermatofitos, hongos dimórficos y algunos hongos filamentosos, hongos dematiáceos y levaduras. Inhibe la síntesis de ergosterol actuando a nivel de la vía metabólica del mismo a niveles distintos de los azoles y las alilaminas. Estas inhiben específicamente las enzimas Δ14 reductasa y Δ8 - Δ7 isomerasa. Provocando una falta de ergosterol pero también acúmulo de escualeno y otros metabolitos intermedios con su consecutiva acción fungicida. Util para el tratamiento de la onicomicosis usando como excipiente una laca que consigue un contacto prolongado y la liberación del fármaco lentamente a la uña y de una forma sostenida produciendo además un aumento en la concentración de la amorolfina, lo que permite la aplicación semanal. Como efectos secundarios a su aplicación tópica se encuentran: sensación de quemazón, prurito, eritema y descamación locales y se han descrito casos de dermatitis de contacto a compuestos de amorolfina con laca. Se considera que una combinación de terapia tópica y sistémica puede aumentar la eficacia del tratamiento y reducir la duración del tratamiento oral y, por lo tanto, la posibilidad de aparición de efectos secundarios

## **NANOPARTÍCULAS COMO ANTIMICÓTICOS**

Las infecciones por hongos son universalmente conocidas, afectan al hombre y a los animales y muchos fármacos se han sintetizado para combatirlos.

A pesar de que la nanomedicina tiene tiempo de haber iniciado su efectividad como terapéutica de muchas infecciones, en el caso de las micosis en el hombre y los animales ha sido poco documentada.

Las nanopartículas de plata y oro han sido reportadas como efectivas contra *Candida* y *Cryptococcus*, poderosas contra *Microsporium* y *Trycophiton*, sin afectar a las células eucarióticas *in vitro* e *in vivo* DOI: [10.2147/IJN.S152010](https://doi.org/10.2147/IJN.S152010). En vendas y algodones impregnados con nanopartículas de plata y cobre con éxito para atacar hongos y bacterias como *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* yeasts, and micromycetes [doi.org/10.1186/s11671-016-1240-0](https://doi.org/10.1186/s11671-016-1240-0).



Algunos antibióticos se ha usado adsorbidos a nanopartículas como la Amfotericina B [doi.org/10.1016/j.ijpba.2017.09.030](https://doi.org/10.1016/j.ijpba.2017.09.030). En esta fórmula la actividad fangal se reduce hasta en un 80-90%, siendo efectiva inclusive en presencia de biofilm micótico [doi:10.1016/j.nano.2013.06.002](https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.06.002).

Las nanopartículas de óxido de zinc inhiben bacterias, hongos y hongos filamentosos. Y se utilizan como anti fungales en suplementos alimenticios y alimentos empacados, incluyendolo como antibacteriano [doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03210](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03210). La nanomedicina se ha utilizado como terapia de micosis sistémicas [doi.org/10.3389/fmicb.2017.00336](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00336).

El autor ha utilizado nanopartículas con extractos cítricos para el tratamiento de hongos en bovinos, equinos, ovinos y perros con éxito. En humanos contra onicomycosis aplicandolo mañana y tarde con éxito. Esta formulación inclusive aplicada por IV en ovinos, bovinos y perros no causó efectos adversos.

## CAP 7. ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES 2020

En medicina veterinaria, el campo de la antisepsia y la desinfección adquiere capital importancia porque algunas veces es el único medio de erradicar y prevenir la presencia de enfermedades producidas por microorganismos de rápida transmisión. Su importancia ha sido motivo de muchas revisiones algunas de las cuales tienen ya años de ser útiles como referencias, y deben ser motivo de consulta. La desinfección se vuelve necesaria cuando nos damos cuenta de que los gérmenes pueden subsistir por períodos variables de tiempo, es curioso que algunos germenos pueden durar hasta 50 años en forma latente con la capacidad de producir la infección. Por ejemplo: la Brucela puede sobrevivir en el estiércol hasta por 5 meses, en agua 2 meses y en la tierra 7 meses; mientras que *Bacillus anthracis* puede sobrevivir 3 años en el agua y hasta 50 años en la tierra. En los países del tercer mundo los veterinarios trabajan en ambientes alejados de la civilización, motivo por el cual se hace necesario hacer mención de los antisépticos viejos y de los nuevos para que dado el caso, tenga una fuente consulta con indicaciones de como aplicar la antisepsia o la desinfección cuando sea necesario. Casi todas las sustancias clasificadas en este grupo de medicamentos son tóxicas para los huéspedes de los mismos gérmenes causantes de la enfermedad<sup>11,12</sup>. Son útiles para reducir la población microbiana del ambiente inanimado, y sólo pueden administrarse a los animales en aplicación tópica y a diluciones compatibles con las funciones normales de los animales domesticos.<sup>1,10,25,27,28</sup>

**ESTERILIZACIÓN:** Destrucción de todos los micro organismos y esporas en objetos que entran en contacto con tejidos durante los actos quirurgicos: Instrumental, campos, suturas, batas, guantes, gasas y otros. La esterilización puede ser por:

Calor seco

Vapor en autoclave

Químico frio

Plasmática (por iones reactivos, por electrones)

Ionizante

Químico

**DESINFECCION:** Destruye los organismos patógenos de objetos inanimados: mobiliario, suelos y material no esterilizable, esta se lleva a cabo con:

Alcohol

Hpocloritos (suelos mostradores)

Soluciones yodadas

Glutaraldehido 2% (lentes y material instrumental delicado)

**ANTISEPSIA:** Destrucción de micro organismos patógenos en tejidos vivos. En pacientes previo a cirugía, entre estos se puede mencionar:

Compuestos yodados como povidone solo o yodado

Alcohol sopropilico

Clorhexidina

Combinados como yodo alcohol ó clorhexidina alcohol

Nanoparticulas cargadas con extractos cítricos (El autor utiliza este producto de manera continua)

Sus **usos** son múltiples: **esterilizar** en frío los instrumentos quirúrgicos; **purificar** el agua para consumo animal o humano; **controlar** la diseminación de las enfermedades de una zona a otra.<sup>2,6,11,13,23,29</sup>

**CLASIFICACION** La clasificación de antisépticos y desinfectantes se dificulta por no existir una frontera exacta que delimite con precisión las sustancias químicas que se utilizan para este fin; sin

embargo, para comprender estos términos y emplearlo con facilidad, puede decirse que los **antisépticos** inhiben la multiplicación y el crecimiento bacteriano, y los **desinfectantes** matan a las bacterias y virus.<sup>11,13,14,15</sup>

El **antiséptico** es aplicable a los tejidos vivos para evitar infecciones o disminuir las ya presentes.

Para tener una visión más amplia de estos términos, se pueden añadir otros: **fungicidas** cuando matan hongos; **fungistáticos** cuando inhiben el crecimiento o la reproducción de los hongos, o ambas.<sup>14,19,20</sup>

Uno de los principales factores sobre los cuales se clasifican estas sustancias es la concentración. Mientras mayor sea la concentración, son más efectivos pero también más irritantes.

Un **sanitizador** es el agente químico que reduce el número de contaminantes hasta alcanzar niveles aceptables desde el punto de vista de la salud pública.

**Esterilización** significa destrucción completa de todas las formas de vida microbiana por medios químicos o físicos, o ambos. Los desinfectantes, en condiciones apropiadas, pueden producir esterilización. Es posible distinguir tres **formas de desinfección**: **corriente**, **final** y **profiláctica**.

## BIOFILM

El biofilm es una comunidad heterogénea dinámica y compleja constituida por bacterias y hongos. En algunos casos, la biopelícula la conforma una sola especie fúngica o bacteriana, aunque usualmente contiene muchas especies bacterianas o fúngicas. Bacterias como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y *Escherichia coli* forman microcolonias que se adhieren al cabo de 2 a 4 horas y en un plazo de 16 horas desarrollan el exopolisacárido mostrando resistencia a antibióticos, fungicidas, antisépticos y desinfectantes *Veterinaria (Montev.)* [online]. 2015, vol.51, n.197

**DESINFECCION CORRIENTE.** Se utiliza en brotes o en enfermedades de animales, con el fin de eliminar microbios según sean excretados por los animales enfermos. Se realiza cuando hay un brote de enfermedad y después de aislar periódicamente a cada animal hasta eliminar la infección. Además, incluye la desinfección del lugar donde habitan los animales, el suelo, paredes, donde hayan deyectado, restos de forraje, implementos, todo artículo de trabajo y ropa que haya estado en contacto suyo. También los sitios por donde pasó el animal infectado, equipo de limpieza, sin olvidar establecer tapetes sanitarios, lavar equipos y desinfectarlos antes de volver a utilizarlos.

**DESINFECCION FINAL.** Se realiza al terminar la enfermedad y antes de retirar la cuarentena, y su objetivo es eliminar por completo el foco infeccioso. Puede haber **tres variantes**: **MECANICA**, por medio de la cual se limpian y lavan los locales, se cambia la capa superficial del piso, se ara el suelo y se limpian los objetos de madera, etcetera.; **FISICA**, se incineran utensilios de poco costo, se aplica calor con lanzallamas, secado al sol, incineración del estiércol y cadáveres, etcetera.; y finalmente, la **QUIMICA**, que consiste en aplicar desinfectantes químicos de acuerdo con el caso.

**DESINFECCION PROFILACTICA.** Se realiza periódicamente donde esté el o los animales sanos, con el fin de prevenir la enfermedad. Debe realizarse más a menudo si existen focos infecciosos cercanos.<sup>4</sup>

## PROPIEDADES DESEABLES DE LOS ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES

Las características óptimas pueden buscarse en los diferentes compuestos químicos de acuerdo con la intención de su uso. Esto vale tanto para antisépticos como para desinfectantes.

En los desinfectantes

- a) Efecto letal rápido.
- b) Eficacia germicida elevada.
- c) Espectro antimicrobiano amplio, es decir, que sus efectos alcancen esporas, bacterias, hongos, virus y protozoarios.
- d) Capacidad de penetrar en grietas y cavidades, aun por debajo de las capas de materia orgánica.
- e) Su letalidad no deberá disminuir ante la presencia de materia orgánica como sangre, pus, moco, saliva y materia fecal.
- f) Ser compatibles con jabones y otras sustancias químicas que se puedan encontrar presentes en el área o material que se desea desinfectar.
- g) Estabilidad química que no corrompa los instrumentos quirúrgicos ni destruya a otros materiales.
- h) Bajo costo y cualidades estéticas.

En los antisépticos

- a) Elevada potencia germicida.
- b) Amplio espectro antibacteriano o, si es posible, selectividad microbiana eficaz.
- c) Baja tensión superficial, sobre todo para aplicación tópica.
- d) Que mantengan su actividad inicial incluso en presencia de líquidos orgánicos, como exudados producidos durante los procesos infecciosos.
- e) Buen índice terapéutico, es decir, que carezcan de efectos secundarios indeseables, como inhibición de la cic-

atrización, inducción de hipersensibilidad y toxicidad al penetrar las barreras de un organismo vivo.

## MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES

La gran variedad de sustancias que pueden ser utilizadas como uno u otro agente, es la razón por la cual hay diferentes y muy variados mecanismos que inhiben las funciones normales de las bacterias o que las matan. Por ejemplo, el **ácido carbólico** posee una capacidad de difusión bastante acelerada y penetra con gran facilidad en las células (es un **veneno citoplásmico**). Los jabones producen un efecto tensioactivo sobre las células bacterianas y así causan su muerte. Los alcoholes aglutinan y precipitan las proteínas bacterianas.

## REGLAS PARA EL BUEN USO DE ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES

1. **Limpieza.** La buena desinfección o antisepsia se obtiene si antes de aplicarlos se aseaa el sitio donde actuarán, porque casi todos los desinfectantes poseen una gran afinidad con las materias extrañas, lo cual los inactiva muy fácilmente, en especial si éstas son de materia orgánica.
2. **Lavar** ampliamente con agua. De este modo se evita la presencia de sustancias extrañas y se impiden los antagonismos físicos y químicos.
3. **Eliminar grasas.** La piel del animal vivo debe limpiarse primero con agentes solventes de lípidos para evitar que las grasas interfieran con la desinfección, ya que éstas son capaces de guardar gran cantidad de bacterias y suciedad. Un buen solvente es el cloroformo.
4. **Aplicar antiséptico adecuado.** Es decir, escoger el más indicado según se trate de tejidos vivos u objetos inanimados; por ejemplo, los agentes virales resisten al fenol, pero los álcalis son buenos viricidas.

5. **Esterilizar.** Es preferible la esterilización con el calor seco o húmedo, o ambos, que la esterilización química, pues el calor es más efectivo. Pero si se desea, se puede esterilizar en frío valiéndose de los productos químicos adecuados.

6. **Desinfección de espacios.** Además de los puntos anteriores es útil desinfectar cuartos y locales con fuego para lograr una erradicación total de los agentes infecciosos. Para esto se emplean lanzallamas especiales, y en el caso de la cama de los animales (paja) se procede su quema total. Es necesario eliminar hasta 4 pulgadas de tierra del machero o corral infectado. Si es necesario no utilizar corrales o macheros por un período largo.

## **A. AGENTES QUE DAÑAN LA MEMBRANA CELULAR**

1. Detergentes: Alteran la membrana celular, arrastran en forma mecánica bacterias y virus, en el caso del COVID-19 se considera que son mejores para decontaminar manos, lavando el virus con facilidad

A.1.a. Catiónicos (Con carga positiva)

A.1.b. Aniónicos (Con carga negativa)

A.1.c. No iónicos

2. Compuestos fenólicos; precipitan las proteínas bacterianas

A.2.a. Fenol

- cresoles

- difenilos halogenados

- alquilésteres del para-hidroxibenzoico

- aceites esenciales de plantas

3. Alcoholes: desnaturalizan las proteínas

A.3.a. Alcohol etílico

A.3.b. Etanol

A.3.c. Isopropanol

## **B. AGENTES DESNATURALIZANTES DE PROTEÍNAS**

1. Ácidos y álcalis fuertes

B.1.a. Cal viva u óxido de calcio

B.1.b. Sosa o lejía

2. Ácidos orgánicos no disociables

## **C. AGENTES MODIFICANTES DE GRUPOS FUNCIONALES DE PROTEÍNAS Y DE ÁCIDOS NUCLEICOS**

1. Metales pesados mercuriales reaccionan con los grupos SH de las proteínas microbianas, inhibiendo los sistemas enzimáticos

C.1.a. Compuestos de Plata

C.1.b. Compuestos de Cobre

2. Agentes oxidantes

C.2.a. Halógenos

C.2.b. Agua Oxigenada: Produce oxígeno molecular por la acción de las catalasas

C.2.c. Óxido de Etileno

C.2.d. Permanganato Potásico

C.2.e. Ácido Peracético

3. Colorantes

C.3.a. Derivados de la Anilina

C.3.b. Derivados de la Acridina (Flavinas)

#### 4. Agentes alquilantes

##### C.4.a. Aldehídos

- Formalina
- Formaldehído: Desnaturaliza proteínas reacciona con grupos NH<sub>2</sub>, -SH y -COOH
- Glutaraldehído: Produce una alquilación de proteínas a pH alcalino
- Paraformaldehído

##### C.4.b. -propionil-lactona

#### 5. Biguanidinas

##### C.5.a. Clorhexidina

**PARA QUE FUNCIONEN PRIMERO LIMPIAR LAVAR EL AREA, ENJUAGAR CON AGUA, QUITANDO AL MAXIMO MATERIA ORGÁNICA, PORQUE LOS INACTIVA ADSORBIENDOLOS**

**EVITAR MEZCLAR ANIONICOS CON CATIONICOS PORQUE SE INACTIVAN = JABONES CON CUATERNARIOS**

## LOS ÁLCALIS COMO DESINFECTANTES

### LEJIA (Hidroxido de Sodio, Sosa)

Es uno de los más comunes y accesibles medios de desinfección, sobre todo a nivel rural.<sup>7,26</sup> Debe poseer no menos de 94% de hidróxido de sodio. Es muy eficaz para matar los virus de fiebre aftosa y de cólera porcino.

Puede atacar a S. pullorum, esporas de ántrax (en solución muy concentrada) y en general a todas las bacterias, excepto Mycobacterium tuberculosis.

Es un buen desinfectante utilizado al 2%, disuelto y aplicado con agua caliente o de preferencia hirviendo. Para atacar a B. anthracis se debe utilizar en solución al 5%.

Su potencia desinfectante se aumenta si a 25 litros de una solución al 2% se le añade 1 kg de cal viva.

La lejía en solución o concentrada es muy cáustica, deteriora las superficies pintadas o barnizadas y los productos textiles. No ataca a la madera ni a los metales, excepto al aluminio; este último es corroído fácilmente por ella.

La lejía debe ser almacenada en compartimientos bien cerrados para evitar el contacto con el ambiente porque absorbe fácilmente CO<sub>2</sub> y pierde su potencia al transformarse en carbonato.

### Cal (óxido de calcio, cal rápida)

Debe contener no menos de 95% de CaO. Al disolverla se evitará usar grandes cantidades de agua porque se inactiva y forma Ca (HO<sub>2</sub>).

De preferencia se debe utilizar en polvo o en mezcla gruesa. Si los animales están confinados en un local o corral con piso de concreto no se utilizará en exceso, porque les reseca la piel y los cascos, lo que da fácilmente lugar a pododermatitis. No destruye las esporas de B. anthracis ni clostridia.

### HIDROXIDO DE CALCIO (CAL APAGADA)

Este es un polvo suave blanco, cuya mejor aplicación es la lechada de cal (nombre común). Se obtiene al mezclar una parte de cal en cuatro de agua. Es útil para la inactivación de los patógenos bacterianos presentes en las excretas del hombre y los animales. Para este fin basta que las excretas entren en contacto durante no menos de dos horas con la lechada de cal. Algunas veces se puede aplicar tópicamente en animales de piel gruesa, para lo cual se mezcla con aceite vegetal. Con ello se obtiene una especie de ungüento muy recomendable por su poder más adhesivo.

### SOLUCION DE HIDROXIDO DE CALCIO

Debe contener no menos de 0.14 g de Ca (OH<sub>2</sub>) por cada 100 cc de agua, a una temperatura de 25°C.

Para que una solución de NaOH, tenga las mismas características que la solución de hidróxido de calcio, se prepara si se ponen 3 g de NaOH en 100 cc de agua, se agita vigorosamente la mezcla por una hora, después se almacena, bien tapada para que no se descomponga al entrar en contacto con el ambiente.

## **SOLUCION SULFURADA DE CAL**

Es un líquido alcalino de color anaranjado, que se fabrica al mezclar la solución de cal con azufre sublimado y después de añadir esta mezcla al agua. Posteriormente, una vez disuelta en agua, se reduce el volumen acuoso hirviendo la solución resultante. Es útil para la erradicación de parásitos externos.

## **AGENTES TENSIOACTIVOS O SURFACTANTES**

Conviene recordar: ¿qué es un agente tensioactivo o surfactante?. Puede decirse que es toda sustancia química que disminuye o abate la tensión superficial de una solución. Las soluciones a las que ataca muestran características acuosas. Son agentes emulsificantes. Son agentes que “mojan”, esparcen, penetran, hacen espuma y en otras ocasiones son antiespumantes y limpiadores. Una solución aumenta la tensión superficial de las partículas que entran en su composición al reducir el ángulo humectable de ellas. Este es un aspecto fisicoquímico importante, sobre la base del cual las sustancias tensioactivas actúan sobre las células vivas. Hay tres tipos de agentes tensioactivos:<sup>14,27</sup>

1. Aniónicos como los jabones comunes CON CARGA NEGATIVA
2. Catiónicos como los cuaternarios de amonio CON CARGA POSITIVA
3. No iónicos como la povidona

## **AGENTES SURFACTANTES ANIÓNICOS**

Entre estas se incluyen a las sales de tierra alcalinas de los ácidos grasos con pesos moleculares elevados como los sulfatos de alcoholes y los aceites sulfonados. Solo los jabones y el lauril sulfato sódico son de interés por su acción limpiadora y bactericida, aunque solo ataquen a los gérmenes gram positivos. Los jabones se han utilizado por muchos años, sus propiedades antibacterianas son muy bajas.

Se les denomina aniónicos porque al entrar en solución se desdoblán y liberan, por un lado al anión y por otro a un ácido graso. El ácido graso posee un radical negativo, lo que quiere decir que estos agentes son polares, por lo cual se utilizan con mucha frecuencia en forma de detergentes para lavar ropa, limpiar pisos, lavado de manos, etcétera. Poseen un grupo hidrófilo representado por el ácido graso. Ahora bien, ¿Cómo actúa un jabón en las células bacterianas?

Esta pregunta se puede responder de la siguiente manera: si ponemos una solución de jabón en contacto con una superficie aceitosa o grasosa, las moléculas de jabón se acomodan de tal manera que la porción hidrófoba se pone en contacto con la superficie grasosa y la porción hidrófila se dirige hacia el agua. De esta manera se rompe la continuidad entre las fases acuosa y grasosa. Los gérmenes poseen una membrana celular formada por lípidos y proteínas, por consiguiente el jabón modifica la estructura fisicoquímica de la membrana celular bacteriana y disminuye la resistencia al paso de líquidos en el interior de la bacteria.

Los jabones poseen una marcada actividad contra gérmenes grampositivos; pero ninguna contra gérmenes gramnegativos; no son muy eficaces contra esporas, hongos, virus y ácidos resistentes. En realidad el efecto de los jabones se debe a la emulsión física que se efectúa sobre las secreciones lipídicas de la piel, en donde se encuentran suspendidas las bacterias: al enjuagar el sitio desinfectado son arrastradas en la espuma. Así disminuyen el número de bacterias y el riesgo de infección. De hecho su capacidad bactericida es muy relativa, además de que en ocasiones pueden los surfactantes albergar bacterias patógenas.

## **AGENTES SURFACTANTES CATIONICOS**



Los jabones útiles en medicina son los llamados “**inversos**”, también conocidos como compuestos **cuaternarios de amonio**, los cuales representan al grupo de los agentes surfactantes o tensioactivos catiónicos. TIENEN CARGA POSITIVA

¿Qué diferencia existe entre un jabón normal y un jabón inverso? El jabón normal posee una sal sódica combinada con un ácido graso de cadena prolongada en forma de anión, como ocurre en los detergentes y los jabones comunes. En el jabón inverso, el radical hidrófilo de su cadena larga es negativo.

### **CUIDADO NO LOS COMBINES CON ANIONICOS PORQUE SE INACTIVAN ENTRE SI.**

Los jabones inversos se usan en concentraciones que van de 1:20,000 a 1:1,000 y hasta 1:100. Su efecto antibacteriano mejora en medio alcalino, pero disminuye en presencia de jabones normales, sangre, proteínas, materia orgánica y pus.

Los cuaternarios de amonio son ampliamente utilizados para la desinfección en medicina. Una vez indentificado como jabones inversos no se debe olvidar que los jabones normales y los cuaternarios (también jabones) poseen cargas opuestas que al ponerse en contacto entre sí se antagonizan y se inactivan mutuamente. Por esta razón no se recomiendan los cuaternarios de amonio como antisépticos de la piel antes de la cirugía. Los cuaternarios de amonio actúan en contra de bacterias grampositivas y gramnegativas, pero tiene poco efecto sobre los virus. Sin embargo, su eficacia en contra de bacterias gramnegativas exige utilizar concentraciones recomendadas.<sup>5</sup> Penetran bien en la superficie de los tejidos y los humectan. Además de ser detergentes son queratolíticos y emulsionantes; su efecto antiséptico y desinfectante es casi inmediato, y posee un bajo índice de toxicidad general. Se debe tener cuidado en la forma en que se almacenan y manejan porque la falta de higiene puede permitir el establecimiento de bacterias patógenas en sus soluciones, lo que podría convertirlos en fuente de infección.

### **PREPARADOS**

**CLORURO DE BENZALCONIO.** Es el prototipo de los cuaternarios orgánicos. Es activo contra bacterias gramnegativas y grampositivas, también ataca a hongos y a algunas levaduras y protozoarios como *Candida albicans*. No ataca a *Mycobacterium tuberculosis*, clostridia y otras bacterias formadoras de esporas y tampoco afecta a los virus. Se recomienda su uso como profiláctico en piel intacta, en una concentración de 1:100; en membranas delicadas, en una concentración de 1:10 000; en heridas superficiales, en concentración de 1:100, y en heridas infectadas, en concentración de 1:100. Se piensa que los cuaternarios forman una capa encima de la piel con la parte inactiva de su molécula orientada hacia la piel, de tal manera que si existe alguna bacteria esta puede proliferar al abrigo del mismo cuaternario de amonio. Mientras que la parte germicida de la molécula se orienta hacia el ambiente impidiendo la llegada de las infecciones.

En tejidos vivos se deben utilizar con cuidado las soluciones de benzalconio disueltas en una solución al 5% de alcohol etílico y 10% de acetona en agua incrementa la capacidad antiséptica del cuaternario de amonio. Para uso general se puede aplicar en concentración de 10%, sobre todo si se van a desinfectar lecherías, empacadoras de carne, plantas procesadoras de alimentos etcétera. La concentración adecuada para la desinfección de estas áreas se obtiene al diluir 30 cc de la solución al 10% en 15 litros de agua. El *contacto con jabones lo inactiva*, y se debe tener el *cuidado de enjuagar con bastante agua y después con alcohol al 70% para después aplicar el cloruro de benzalconio*. Si se emplea para la esterilización de instrumentos quirúrgicos se debe añadir una sustancia antioxidante. Este y todos los cuaternarios de amonio se adsorben y se

inactivan por los tejidos sintéticos, las esponjas de celulosa, los plásticos incluyendo el polivinilcloruro y otros materiales porosos.

COVID-19 Puede subsistir en superficies hasta varios días, El benzalconio es efectivo contra COVID-19

### **CLORURO DE METILBENZETONIO**

Es efectivo contra organismos gramnegativos y grampositivos y se utiliza como un anti irritante en animales que están en recumbencia por mucho tiempo.

**DOMIFEN.** Surfactante catiónico de los cuaternarios. También es útil contra hongos. Promueve la hidrólisis de enzimas inhibiendo la proliferación bacteriana cuando se aplica en cavidad dental, actúa de manera no competitiva promoviendo la hidrólisis de [enzimas](#) bacterianas evitando así su proliferación

**TRICLOBISONIO.** Del mismo grupo que el anterior, también es útil contra hongos.

**BROMURO DE CETRIMONIO.** Este es otro cuaternario conocido como cetrimide. Es un polvo blanco o blanco cremoso, esponjado, soluble en agua y en alcohol y produce mucha espuma. Al 1% se utiliza para limpiar la piel y para aplicar en heridas y quemaduras. Al 0.1% se utiliza para la desinfección de manos, utensilios y toallas para ubre. En cremas al 0.5% se usa como profiláctico en manos y tetas en los programas de control de mastitis. Al 1% adicionado de 0.2% de nitrito de sodio es recomendable para guardar instrumentos quirúrgicos preservándolos de la oxidación.

### **AGENTES DESINFECTANTES NO IÓNICOS**

**POVIDONA** (Polivinilpirrolidona, PVP, Kollidon, Plasmasa, entre otros).

Polímero sintético en forma de polvo de color blanco a crema, inodoro, higroscópico, soluble en agua, alcohol y cloroformo. Sus soluciones al 10% o menos poseen una viscosidad similar a la del plasma; a mayor concentración mayor viscosidad. **USOS** Inicialmente se utilizó para el tratamiento de choque por pérdida excesiva de sangre. Funciona como expansor plasmático. También se utiliza para retardar la absorción y prolongar el efecto de algunos medicamentos. Puede también funcionar como coloide protector y estabilizador de sustancias medicamentosas como la oxitetraciclina. Al unirse con el yodo forma un complejo, del cual se libera lentamente el yodo para que éste ejerza su acción antiséptica y desinfectante; se le llama **betadine** o **isodine**. El **betadine** (Yodopolividona) es un polvo café amarillo, amorfo, de olor característico, soluble en agua y en alcohol, e insoluble en éter y cloroformo. El betadine se aplica a las membranas mucosas como antiséptico, y en heridas contaminadas con estreptococos y estafilococos; es aplicable a la piel, boca y mucosas bucales y vaginales; útil como desinfectante preoperatorio. Se ha empleado para tratar las micosis exantemáticas y las moniliasis bucal y vaginal. Su acción antiséptica preoperatoria dura una hora, pero su capacidad germicida sobre la superficie de la piel es de 85%, lo que demuestra que no es mejor que el yodo o sus tinturas.<sup>22,24</sup>

### **ALCOHOL**

El efecto bactericida de los alcoholes aumenta con el peso molecular de los mismos, el cual incrementa a la vez su toxicidad general (ley de Richardson). Los alcoholes tienen usos muy variados porque pueden ser empleados como antisépticos, desinfectantes y como solventes de otros antisépticos; p. ej., el yodo. El alcohol más común es el etanol al 70%. Esta concentración ha

mostrado mayor eficacia. Se usa de preferencia, para aplicación local en los tejidos. El alcohol metílico también se puede utilizar, pero es tóxico.

El alcohol isopropílico es indicado para aplicar fricción en zonas golpeadas, a una concentración de 50%. Esta concentración posee una potencia similar a la del alcohol etílico al 70%. Su espectro antimicrobiano es relativamente bueno, pero ataca sólo a las bacterias húmedas, por lo cual *Mycobacterium tuberculosis* seco y las esporas no son sensibles a la acción bactericida del alcohol etílico.

**MECANISMO DE ACCIÓN.** Desnaturaliza las proteínas celulares bacterianas.

**USOS:** Se aplica el antiséptico local, y para esterilizar instrumentos es preferible sobre el alcohol isopropílico por ser menos corrosivo. El etanol también se utiliza para bloquear los nervios sensitivos. El alcohol isopropílico promueve el sangrado en el punto en que la aguja hipodérmica usada en las inyecciones penetra en el organismo vivo. No es aconsejable la administración bucal de alcohol isopropílico.

### HALOGENOS

Entre éstos se encuentran yodo, cloro y bromo.

**MECANISMO DE ACCIÓN** Interfieren el funcionamiento celular por su afinidad con las proteínas.

#### YODO

Es el más antiguo; puede matar esporas y formas vegetativas bacterianas. Por lo general se utiliza disuelto en alcohol porque no se disuelve en agua. Recuérdese que es corrosivo y se difunde al interior de las células e interfiere su metabolismo. Se combina con los surfactantes y forma lo que se llama un yodóforo. Ejemplo de éste es el betadine, detallado anteriormente. El yodo al 2%, combinado con alcohol al 70%, produce mejor efecto antibacteriano, además de que seca con rapidez y reduce la población bacteriana hasta un 90% o más, y no es tan irritante. Cuando se combina el 7% con alcohol etílico al 70% (o acetona) se produce una solución muy irritante, aplicable sólo en animales de piel gruesa y expuestos a contaminación excesiva (patas y similares). No se usará en heridas abiertas. El espectro de esta última solución es muy amplio: es bactericida, fungicida, viricida y amebicida. La infusión de yodo en el útero para tratar la endometritis subclínica es una práctica común. Si se administra la infusión en los primeros días después del celo, se acorta el ciclo estral, y si se administra en los últimos días del ciclo (ejemplo: 2 días antes de la parición normal del celo), se alarga dicho ciclo. Esto se debe a que la acción irritante del yodo en el útero provoca la liberación de PGF<sub>2</sub>, la cual es luteolítica. La solución de lugol posee I:KI:H<sub>2</sub>O en proporciones de 5:8:87. La tintura de yodo (7% de yodo en 70% etanol) se ha utilizado como contrairritante, sobre todo en las extremidades de los equinos. Evítense el vendaje de las zonas donde se aplica el yodo.

#### COLORO

Desinfectante universal muy activo contra todos los microorganismos, se usa como hipoclorito, es fuertemente oxidante corroe los metales.

Este halógeno se utiliza en forma de hipoclorito de sodio. es un veneno citoplasmático muy fuerte, útil sobre todo en la industria. Originalmente se utilizaba para evitar la putrefacción y la descomposición, sobre todo para evitar el mal olor. Se utiliza también como saneador del agua para hacerla potable. Es un gas muy venenoso. Las concentraciones de 1:100 pueden matar a una persona en cinco minutos. En la Primer Guerra Mundial se empleó como agente desinfectante y en la limpieza de heridas. En la actualidad su uso y su composición es muy variada.

## **SOLUCIÓN DE DAKIN (HIPOCLORITO DE SODIO)**

De los más antiguos en algunos países le llaman agua lavandina usado en odontología. El principio activo es el ácido hipocloroso no disociado; el cual es bactericida para bacterias Gram(+) y Gram(-), fungistático (especialmente para *Cándida albicans*) y viricida (incluyendo al virus de la HBV y HIV-1). Se lo clasifica como un desinfectante de nivel intermedio. La mínima disociación se obtiene entre pH 6 y 8.

El hipoclorito de sodio al 5% (NaOCl), muy irritante e inestable. Debe diluirse en una proporción de 1:100 para irrigar heridas supurativas o necróticas. Las soluciones se prepararán al momento de emplearse, dada su inestabilidad, además de que se descomponen con la luz. A 800 ppm se utilizan para la desinfección de lecherías, cremerías, pasteurizadoras, etcétera. Cuando las superficies están muy limpias se puede lograr una desinfección adecuada con sólo 0.25 ppm.

La materia orgánica (pero no las aguas duras) reducen su efectividad, pues se cree que su acción se basa en la desnaturalización proteica. Es corrosivo para metales. Su efecto es rápido, requiriéndose solamente unos pocos minutos de exposición, con excepción de su utilización en la desinfección de agua destinada al consumo humano, en la que se recomienda una exposición relativamente prolongada debido a que se utiliza en bajas concentraciones. Es inestable y su actividad disminuye por efecto de la luz y la temperatura.

E. A. Vives, V. Posse, M. L. Oyarvide, G. Pérez Marc, D. Medvedovsky y R. Rothlin. 2004

Con lejía se combina 250 mL de lejía + 750 mL de H<sub>2</sub>O que debe mantenerse tapada por que al ambiente se inactiva fácilmente

## **CLORAMINA T (CLORAZENO)**

Contiene hasta 12% de cloro activo; es mejor que el hipoclorito de sodio por ser menos irritante y más estable. Sirve para desinfectar equipos, asear ubres antes de la ordeña, lecherías, copas ordeñadoras, e irrigar el conducto urinario y heridas supurativas y necróticas. Del 1 al 12% se utiliza para la irrigación de heridas. De 0.25 a 0.5% para lavado de la cavidad bucal. De 0.1 a 0.2% para membranas mucosas.

## **AZOCLOROMID O CLOROAZODIN**

Posee un 38% del Cl activo; no es irritante pero es menos efectivo; no lo inactiva el suero ni tampoco la materia orgánica. Su efecto letal se produce lentamente.

## **CAL CLORINADA** (hipoclorito de calcio + cloruro cálcico)

Produce 30% v/v de Cl libre; es muy irritante porque libera mucho gas. Se debe usar en sitios muy ventilados.

**USOS** Desinfección de locales y canaletas de desagüe. Se emplea en grandes cantidades para compensar la inactivación que sufre debido a la materia orgánica. Algunas veces se ha empleado para desinfectar agua.

## **DERIVADOS DEL CARBÓN O ALQUITRAN DE MADERA**

Este grupo de compuestos se puede clasificar como sigue:

### **FENOL Y DERIVADOS:**

Cresol, ácidos cresílicos o tricresol, Solución jabonosa de cresol, Ortofenilfenato de sodio, Hexaclorofeno, Triclosan

## **DERIVADOS DE ALQUITRAN DE MADERA :**

Resorcinol y hexilresorcinol, Metacresil acetato y timol, Brea de pino, Guayacol

### **FENOL**

El fenol o ácido carbónico se presenta en forma de cristales incoloros, de olor característico. Es el antiséptico clásico y se ha utilizado para valorar los nuevos antisépticos. Para esto se utiliza una dilución 1:90 de fenol la cual debe de matar una cepa estandar de *Salmonella thyphi* en 10 minutos.

**MECANISMO DE ACCION** Es un veneno citoplasmático que coagula las proteínas; se absorbe con facilidad hacia los tejidos orgánicos y puede por esta razón producir dos tipos de envenenamiento: agudo y crónico. Es muy irritante y penetrante. En el caso de envenenamiento agudo, el único método para extraerlo de un organismo vivo es mediante la aplicación de compresas de algodón empapadas en alcohol. El alcohol lo solubiliza y lo atrae: lo extrae por su afinidad hacia él, y por gradientes de concentración. El fenol al 5% es capaz de matar esporas de ántrax en 48 horas. Para aplicarse en animales se debe usar a una concentración no mayor de 2%. Penetra fácilmente en la piel. Los gatos son los animales más sensibles al fenol.

**VENTAJAS.** Destruye a la mayoría de las bacterias; es neutralizado lentamente por materia orgánica; puede ser útil para esterilizar instrumentos a una concentración de 5% en una hora sin dañar los metales.

**DESVENTAJAS** Es ineficaz contra algunas bacterias; es muy costoso.

**USOS** Principalmente como cauterizante en aquellas zonas muy contaminadas con poca salubridad, sobre todo en la desinfección del ombligo de los recién nacidos (en bovinos neonatos, a no más de 2% de concentración). Para esterilizar instrumentos, de 3 al 4%.

### **CRESOL**

**MECANISMO DE ACCION** Es un veneno citoplasmático que ataca por igual, tanto a las células de mamíferos como a las bacterias, pero es más bactericida y menos caústico que el fenol. Se absorbe con facilidad en tubo digestivo y piel. Puede causar envenenamientos agudos y crónicos. Se debe utilizar en una concentración no mayor de 2%, en potencia igual a la del fenol al 5%.

**USOS** Se utiliza como desinfectante de caballerizas, canaletas de desagüe, donde hay excreciones de animales y humana, cajas de camiones, carros de ferrocarril, patios, cercas de patios, pisos sucios, etcéterac. No se disuelve bien en agua, por lo cual basta calentar un poco el agua para permitir disolver mayor cantidad de este.

### **SOLUCIÓN JABONOSA DE CRESOL.**

Esta solución contiene 50% de cresol, más 35% de jabón en solución hidroalcohólica, lo que da como resultado un líquido viscoso café, el cual se disuelve fácilmente en agua y toma la forma de una solución jabonosa. Lo indicado es hacer la solución en aguas suaves porque las aguas duras contienen muchos minerales que disocian el jabón y lo precipitan en masas pegajosas.

En general se usa al 2% en agua suave. Si se desea aplicar por aspersion en cuartos y viviendas de animales, deberá calentarse para permitir una distribución adecuada.

Un sustituto se obtiene al mezclar el cresol con un jabón común en partes iguales: se calienta el cresol, y se agita constantemente mientras se añade poco a poco el jabón.

La solución de cresol se aplica a todas las especies animales al 1% (excepto a gatos). Se expone al animal al efecto de la solución por no más de cinco minutos, y luego se lava profusamente para

evitar el peligro de su absorción por la piel, pues puede originarse una intoxicación grave y producir convulsiones.

**VENTAJAS** A volúmenes iguales, es más eficaz y más barata que el fenol; mata el virus del cólera porcino, mientras que el fenol y otros desinfectantes no lo atacan. Es más soluble, y el jabón presente en la solución disuelve la grasa y permite el contacto del cresol con superficies contaminadas.

**DESVENTAJAS** No se puede usar en donde se almacenan alimentos porque éstos se impregnan con el olor. Es venenoso y se debe manejar con cuidado.

## **ORTOFENILFENATO SÓDICO**

Desinfectante muy soluble en agua, no muy venenoso; se utilizará en solución de agua caliente al 1%, porque en frío no muestra eficacia alguna. Carece de mal olor y sería útil para la desinfección de granjas lecheras.

## **HEXACLOROFENO**

Es un difenol en forma de cristales blancos cristalinos con seis iones de cloro. Es insoluble en agua y soluble en álcalis, alcohol y acetona. Se usa en combinación con jabón. La alcalinidad de éste mantiene al hexaclorofeno en solución acuosa; no es tóxico y puede incorporarse a jabones líquidos, detergentes, cremas y otros productos para la desinfección preoperatoria de la piel.

Para limpiar heridas (limpieza atraumática) se usa en una concentración del 3%. Posee un reducido espectro antibacteriano pues ataca a grampositivos y a pocos gramnegativos.

Si se utiliza frecuentemente para lavarse las manos (2 a 3 veces por día) puede llegar a disminuir en éstas la población bacteriana hasta en un 95%. Es un antiséptico preoperatorio muy recomendable para cirujanos activos. Tiene una desventaja: Se absorbe por la piel cuando se utiliza en concentraciones mayores del 3%. Si el área de exposición es extensa entonces se puede absorber al sistema circulatorio y producir intoxicación y muerte.

## **DERIVADOS DE CARBÓN O ALQUITRAN DE MADERA**

Los derivados del alquitrán de madera se obtienen por destilación destructiva de la madera de pino. He aquí los principales: trementina, aceite de pino (mezcla de fenol, cresol, metanol y acetona), alquitrán de pino y guayacol.

### **ALQUITRAN DE PINO**

Es un líquido viscoso, café oscuro, insoluble en agua y soluble en alcohol, éter, cloroformo y aceite.

Su efecto bactericida se debe a que en su composición intervienen derivados fenólicos.

**USOS** Como vendaje antiséptico de heridas de cuerpo y cascos, mantiene la textura y reduce la incidencia de cuarteaduras del casco. Adicionado a otros compuestos se usa para tratar enfermedades de la piel y repeler insectos hematófagos.

### **GUAYACOL.**

Su nombre deriva de la resina del guayaco de donde se aisló por primera vez. Es el constituyente principal de la creosota y se extrae por destilación fraccionada.

### **GUAYACOL LÍQUIDO.**

Se obtiene con sólo disolver 1 g en 60 a 70 ml de agua; es soluble en alcohol, éter y cloroformo. Al aplicarlo localmente irrita en gran medida y muestra propiedades anestésicas locales por lo que se emplea en operaciones menores de nariz, garganta y dientes.

Es menos germicida que la creosota pero igual que el fenol. Se absorbe rápido por la piel y el tubo digestivo. Es expectorante porque promueve las secreciones respiratorias.

## **TRICLOSAN**

Derivado fenólico, antimicrobiano y fungicida de amplio espectro. Poco soluble en agua, lo es en ácidos grasos, atraviesa fácilmente las membranas.

El mecanismo de acción es por interrupción de la membrana bacteriana a través del bloqueo de la síntesis de lípidos. Bloquea el sitio activo de una enzima llamada proteína reductasa transportadora de enoil-acil, proveniente de los ácidos grasos de la bacteria necesarios para la construcción de la membrana celular y de otras funciones vitales(67,68). Actúa también sobre la síntesis de ARN, ácidos nucleicos y proteínas. Efectivo contra bacterias Grampositivas, con buena actividad contra bacterias gramnegativas y multirresistentes, efectivo contra *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. Útil contra estafilococo meticilinorresistente. In vitro es efectivo contra virus. Su efectividad contra hongos y micobacterias es menor. Posee cierta actividad anti inflamatoria. Su efecto persiste por hasta 4 horas. La presencia de materia orgánica no lo afecta. Se usa al 0,3% al 2%. Por lo general se formula al 1% con detergentes aniónicos y pH ácido a neutro, compatible con yodopovidona y el alcohol. Triclosan combinado con EDTA aumenta su permeabilidad en las membranas externas de los microbios. Es tóxico para fauna acuática. Se acumula y particiona la sangre humana y leche materna. El triclosán y el triclocarbán y sus productos de transformación y subproductos se bioacumulan en plantas acuáticas y animales.

## **METALES PESADOS**

El efecto oligodinámico de los metales pesados permite reaccionar con las enzimas bacterianas con las cuales forman complejos proteínicos que producen la muerte celular. Entre los más empleados se encuentran:

Cloruro o Biocloruro de mercurio

Inorgánicos Merthiolate o timerosal

Mercuriales

Orgánicos Metafén o nitromerson

Mercurocromo o merbromín

Inorgánicos Nitrate de plata burdo

Compuestos de plata Nitrate de plata

Coloidales Colargol

## **MERCURIALES**

**MECANISMO DE ACCIÓN** Son venenos citoplasmáticos que forman complejos con las proteínas, constituyen bacteriostáticos con buen poder bactericida.

Fueron los primeros agentes útiles en el tratamiento de la sífilis (treponemastáticos).

### **BIOCLORURO DE MERCURIO** (cloruro de Hg sublimado corrosivo).

Es muy soluble en agua e incoloro, y debido a este gran parecido con el agua se producen muchos accidentes, especialmente en los niños.

Es bactericida en altas diluciones in vitro, no es bactericida, corroe los metales, coagula las proteínas y no activo contra las esporas, tóxico en perros y tóxico por la vía parenteral en todas las especies.

**USOS** Aunque se sabe de su ineficacia, se utiliza en concentración de 1:2,000 para lavar cristalería de laboratorio, instrumentos, equipos de hule, e inactivar las bacterias presentes en las excretas.

### **TIMEROSAL** (merthiolate).

Contiene 49% de Hg en solución de alcohol-acetona-agua con la adición de un colorante. Es un antiséptico eficaz en concentración de 1:1000. Incompatible con ácidos, sales de metales pesados y con el yodo.

### **NITROMERSOL** (metafén).

Contiene Hg más un radical cresol; es insoluble en agua, excepto a pH 9. Se usa en forma de tintura al 0.5% de nitromersol, acetona al 10% y alcohol al 50%. Es el mejor de los mercuriales orgánicos. Irrita poco a las mucosas y a la piel.

**NITRATO FENILMERCURICO** (merfenil nitrato básico). De preferencia se usa en forma de ungüento en concentración de 1:1 500. Con él se efectúa la desinfección profiláctica y terapéutica de la piel, tejido lacerado, heridas y partes infectadas; si se aplica continuamente puede producir intoxicación.

### **MERBROMIN.**

Contiene 26 a 26.7% de HG y 18 a 21.3% de Br. También se llama mercurocromo.

**PROPIEDADES** Se encuentra en forma de gránulos o escamas verdes iridiscentes; es muy soluble en agua, casi insoluble en alcohol y acetona, e insoluble en cloroformo y éter.

**INCOMPATIBILIDADES** Precipita las soluciones acuosas de los muchos anestésicos locales y es incompatible con ácidos.

**MECANISMO DE ACCION** Inhibe el crecimiento bacteriano en concentraciones que van de 1:18,000 a 1:3,000. La presencia de líquidos orgánicos disminuye su eficacia.

**USOS** El merbromín ha sido usado como antiséptico general y profiláctico de primeros auxilios en infecciones localizadas y desinfección preoperatoria; también como antibacteriano para mucosas de boca, garganta, nariz y vías urinarias.

**PREPARADOS** Para primeros auxilios al 2%; desinfección preoperatoria al 2% en acetona, alcohol y agua. Para instilación en la uretra, vejiga y pelvis renal, al 1%. Para otros usos se aplica la 0.5%, al 10% o más.

### **MERCURIO AMONIADO** (cloruro de mercurio y amonio $HgNH_2Cl$ ).

Es un polvo blanco amorfo o puede estar en forma de trozos blancos pulverulentos. Posee una acción antiséptica y parasiticida, y es de uso externo exclusivo. En ungüento se usa al 5% para tratar el impétigo contagioso, micosis, dermatitis seborreica, piodermas superficiales, psoriasis y piojos. En ungüento al 3%, sirve para atender problemas oftálmicos como blefaritis, conjuntivitis flictenular crónica, así como queratitis flictenular.



No debe friccionarse el área de aplicación porque se absorbe sistemáticamente, lo que produce ptialismo.

## **SALES DE PLATA**

### **NITRATO DE PLATA**

Antiséptico muy fuerte e irritante. Se utiliza en solución de 1:100 000. Es escarótico, es decir, produce una costra gruesa al precipitar las proteínas de los tejidos vivos. En soluciones muy diluidas es muy astringente. En los hospitales se utilizaba para prevenir la infección gonocócica ocular en los recién nacidos para lo cual se aplicaba en el ojo al 1% de solución.

Es revulsivo, útil para revivir cicatrices como las de las codilleras de los caballos. A la concentración de 1:4 000 mata en dos horas al bacilo del tifo. A concentración de 1:10 000 mata en 48 horas a las esporas del ántrax.

Como antiséptico se usa a una concentración de 1:30 000. El agua se purifica por su acción oligodinámica en 1 ppm.

**USOS ESPECÍFICOS** En las infecciones de las membranas mucosas de la boca, a una concentración del 10%. Para lavados de vejiga y uretra se usa a una concentración de 1:10 000. En el caso especial de la cistitis intersticial, se usa al 1%; en solución al 0.5% se utiliza para aplicar junto con el vendaje de las quemaduras de segundo y tercer grados, debridadas, con lo que se evita el establecimiento de infecciones sobre todo por Pseudomonas y Proteus.

Recuérdese que es neutralizado fácilmente por los cloruros y los desechos orgánicos.

### **NITRATO DE PLATA SÓLIDO**

Se obtiene al combinar el cloruro de sodio o de potasio con la plata en su sal nitrato. Forma lo que denomina lápiz estíptico. Esta presentación del nitrato de plata es útil para llevar a cabo el descornado de bovinos jóvenes cauterizar pequeñas heridas, atacar verrugas, cauterizar úlceras pequeñas y el orificio de la teta para remoción posterior de constricciones por exceso de tejido de granulación.

El estíptico produce su eficacia máxima si antes de aplicarlo se humedecen los tejidos donde se aplicará, y luego se unta bien de tal manera que se produzca un buen contacto con el sitio donde debe actuar.

### **PREPARADOS COLOIDALES DE PLATA**

Estos muestran mayores ventajas porque no irritan, no son astringentes ni corrosivos. Se obtienen de la unión de un metal con un coloide, la cual es muy fuerte. Ello permite una lenta liberación de plata. Asegura una actividad antiséptica prolongada aún en presencia de desechos orgánicos.

**USOS** Como antiséptico suave se aplica a las membranas mucosas, inclusive a membranas oculares. Si se aplica repetidamente en la piel, ésta se decolora y toma un color azul negro (argiria).

**PREPARADOS** Colargol. Contiene 75% de plata metálica unida a proteínas desnaturalizadas. Se usará en una concentración de 0.02% hasta 1 %.

**TOXICIDAD** Es un veneno violento. Si se ingiere produce gastroenteritis, coma, convulsiones, parálisis y respiración anormal.

**TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION** Se debe administrar sal común o en su lugar jabón o álcalis. En caso de afectar a la circulación ésta debe mantenerse por medio de estimulantes. El envenenamiento crónico (argiria) se padece de por vida.

### **SILVADENE.**

Es un medicamento compuesto por plata y sulfadiazina. Muy útil en la terapia de las quemaduras, donde al aplicarlo libera lentamente la plata a concentraciones altas, la cual es tóxica para los gérmenes es efectivo contra grampositivos y gramnegativos. También es útil contra candida. Posee la ventaja de que la plata no se absorbe pero la sulfa sí. Si la superficie quemada y tratada es muy extensa, la sulfa se absorbe al sistema y alcanza niveles terapéuticos. Su actividad contra Pseudomona aeruginosa (gérmen ávido por las superficies quemadas) es bastante buena, y en ocasiones la erradica del área quemada. No se produce dolor ni argiria al aplicarlo.<sup>14</sup>

### **OXIDANTES**

Tienen capacidad de liberar oxígeno y su acción es breve o de corta duración. La materia orgánica se combina con el O<sub>2</sub> e inactiva su acción antiséptica o desinfectante, o ambas. Se puede utilizar en contra de grampositivos y gram negativos, lo mismo que contra anaerobios.<sup>14,27</sup>

### **SOLUCION DE PEROXIDO DE HIDROGENO (Agua Oxigenada)**

Contiene no menos del 3% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El oxígeno es liberado por la catalasa, que es una enzima presente en los líquidos tisulares de piel y mucosas.

Cuando la catalasa entra en contacto con el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se produce una efervescencia durante la que se libera repentinamente el oxígeno. En este momento se extraen de manera más mecánica que farmacológica el pus y los desechos celulares.

No se utiliza en cavidades cerradas porque el oxígeno liberado no tendría salida es mejor utilizarlo para limpiar heridas y deodorizar.

Al 2% se utiliza en el tratamiento de la balanitis (debe irrigarse continuamente). También se ha empleado contra Trichomonas vaginalis.

### **PERMANGANATO DE POTASIO**

Libera O<sub>2</sub> al entrar en contacto con la materia orgánica. Es fuertemente oxidante aún a concentraciones diluídas. Posee potente acción antibacteriana sobre superficies exclusivamente. Es bacteriostático, astringente, irritante y cáustico. Una solución normal de permanganato de potasio tiene un color púrpura encarnado. Las soluciones descompuestas adquieren color achocolatado y son inactivas. En concentraciones de 1:100 es aplicable a cualquier tejido como antiséptico; al 1:200 para irrigar bolsas gústrales en equinos; a 1:3,000 se usa para irrigar y remover exudados de las heridas; a 1:5,000, es útil para irrigar la vejiga urinaria. Sirve para tratar las dermatomicosis Tinea pedis, Tinea cruris y dermatoficosis, probablemente por su efecto astringente. Al espolvorear los cristales de permanganato de potasio sobre el sitio de las mordeduras de víbora, pueden destruir el veneno por oxidación. En estos casos, es necesario debridar ampliamente y aplicar un torniquete a fin de detener la circulación.

### **PEROXIDO DE ZINC**

Util en el tratamiento de infecciones por anaerobios microaerófilos y algunos aerobios, como el estreptococo hemolítico.

### **TINTURAS**

Poseen una actividad limitada y en la actualidad se usan por su acción antiséptica local. Las tinturas básicas atacan a grampositivos y son más activas en medio alcalino. Las tinturas azoicas atacan a gramnegativos y son más activas en medio ácido. Las tinturas azoicas poseen una unión -N:N-.

## **SULFONATO DE ROJO ESCARLATA Y ROJO ESCARLATA**

También se llama rojo escarlata medicinal, escarlata R de Biebrich y Sudán IV. Son insolubles en agua pero aplicables en ungüentos al 5%. estimulan el crecimiento de las células epiteliales presentes en llagas por decúbito y úlceras o heridas crónicas.

### **PIRIDIUM** (fenazopiridina)

Tintura azoica útil como antiséptico urinario al 1%, y para irrigación local de la uretra y vejiga urinarias. Cuando se administra por vía oral se absorbe con rapidez y se concentra en la orina, en grandes cantidades; sin embargo, su rápido metabolismo requiere de dosis muy grandes.

El piridium produce un efecto anestésico local de las mucosas irritadas, y cuando se instila localmente en los casos de cistitis, el efecto anestésico que produce permite otras manipulaciones terapéuticas.

Si la orina es ácida el piridium la colorea en tonos que varían desde un rojo naranja hasta un rojo oscuro.

Suele combinarse con sulfas y metenamina.

### **METENAMINA** (hexametenotetramina)

Antiséptico urinario que adquiere una acción antifecciosa óptima cuando la orina es ácida.

Su efecto depende de la liberación de formaldehído libre, lo cual se logra al acidificar la orina con la administración conjunta del ácido ascórbico, ácido mandelénico o bifosfato sódico. Es muy útil contra las infecciones por Escherichia coli.

No se utilizará cuando el paciente presente insuficiencia hepática.

### **SELENIUM** (Selsum)

Antibacteriano y antimicótico con acción queratolítica moderada. Se utiliza como tratamiento local de seborreas causantes de caspa.

## **DERIVADOS DE LA ACRIDINA**

Poseen una base de alquitrán de carbón. Son bactericidas y bacteriostáticos para algunas bacterias grampositivas y gramnegativas; se usan como antisépticos locales. Los más conocidos del grupo son la acriflavina, proflavina y sus sales clorhidratos.

Los derivados de la acridina poseen la ventaja de retener su actividad en presencia de los líquidos orgánicos y pus. Son poco o nada irritantes y no inhiben la fagocitosis. Poseen una acción sinérgica con las sulfonamidas. La aminacridina es la más activa a alta concentración. La acriflavina es un antiséptico más efectivo que la proflavina; pero es más tóxica y de efecto más retardado o lento. Son útiles para tratar heridas contaminadas o supurativas. Se debe debridar y extirpar el tejido necrótico para después aplicar con torunda, con jeringa o por irrigación cualesquiera de los derivados de la acridina, al 0.1% en solución normal. Para evitar que interfiera con la cicatrización se utilizarán gasas empapadas con estas tinturas y aplicarán en el sitio afectado. Para heridas quirúrgicas úsese crema al 0.1%.

Para mastitis subclínica o al inicio de la infección es recomendable el hemisulfato de proflavina disuelto en agua o en solución salina normal. Es útil si no hay nada más a la mano, porque irrita la glándula. Para metritis también es utilizable. En tricomoniasis del toro se unta en el pene. Para las infecciones del oído externo, boca y piel se usa como tintura en solución hidroalcohólica, a

concentraciones de 0.1 a 1%. las manchas que deja en las manos se quitan con soluciones diluidas de ácido clorhídrico.

### **ROSANILINA Y PARARROSANILINA**

Son derivados del trifenilmetano cuyos derivados metílicos producen una serie de tinturas básicas como el violeta de genciana, el violeta de metilo y el verde brillante.

Son bactericidas que atacan a las bacterias grampositivas y resisten a las bacterias gramnegativas. el cloruro de metilrosanilina es insoluble en agua y se usa como antiséptico para aplicar directamente a heridas, membranas mucosas, quemaduras, ulceraciones, eccemas exudativas, etc. El Pyoktanin es igual al cloruro de metilrosanilina. El ungüento Pyoktanin azul está hecho a base de óxido de cinc, vaselina base y metilrosanilina. se usa para aplicar en cascos y en articulaciones, sobre todo la del hombro en los caballos. Los detergentes se combinan con otros desinfectantes compatibles a fin de aumentar la humectación de la mezcla.

### **FORMALDEHIDO**

También se denomina formalina, y contiene no menos de 37% de gas formaldehído adicionado de alcohol metílico, con lo que se evita su polimerización. El gas formaldehído al 1 a 2% es un bactericida rápido y eficaz que se usa al 45 por volumen en solución a 37°C. esta concentración mata las esporas del ántrax en 15 minutos. también ataca a Mycobacterium tuberculosis y a los virus; diluido al 4%, como se mencionó antes, se le considera un desinfectante confiable, excelente y que no corroe los metales. Por todas estas razones es muy útil en los laboratorios.

Se utiliza para fumigar edificios: a 35 ml de formaldehído comercial se añaden 17.5 g de permanganato de potasio. Con esta mezcla se fumigan 100 pies<sup>3</sup>, espacio en el que debe dejarse actuar durante 60 horas a una temperatura aproximada de 21°C. Se utiliza también para fijar muestras en patología al 48%; con esta concentración se destruye tejido superficial, como el que se produce en lesiones ulcerosas en tejido maligno y en infecciones sucias en el corion del casco. Con esta misma concentración se trata la pododermatitis en grandes rebaños dejando a los borregos parados en un baño de patas (tapete) por 3 a 5 minutos.

**VENTAJAS DEL FORMALDEHIDO** Posee una poderosa acción germicida; su acción se ve poco afectada por la materia orgánica; es de baja toxicidad sistemática; no corroe los metales, pinturas ni textiles.

**DESVENTAJAS** Libera un gas penetrante e irritante. es dañina la exposición de los animales por tiempo prolongado además de que el contacto directo con la piel mata al epitelio escamoso y produce desensibilización. Se recomienda que en aspersion se produzca primero un alto grado de humedad para hacerla más activa, lo que se logra por medio de una aspersion inicial de agua, seguida de la aspersion de formalina, o mediante su dilucion 1:1 en agua.

### **CLORHEXIDINA (NOVALSAN, HIBITANE)**

Antiséptico sintético de nombre químico bis-(p-diclorofenil diguanido) hexano; de reacción alcalina, es ligeramente soluble en agua y relativamente no tóxico.

Ataca a bacterias grampositivas, gramnegativas y otros. Casi no es inactivado por la materia orgánica como sangre, pus, leche y líquidos orgánicos.

Se usa al 2% en solución; para bolos uterinos, 1 g; en ungüento, al 1%, y en suspensión se encuentra en proporción de 1 g por cada 28 ml de vehículo.

Es útil para desinfectar equipos, edificios, toallas para ubre, máquinas de ordeño y heridas.<sup>21</sup>

## **TINTURAS DIAGNOSTICAS**

### **FLUORESCÉINA** (pironina)

Derivado de la fenolftaleína, es un polvo naranja muy soluble en agua y fluorescente a 6 600Å. Es útil en el diagnóstico de lesiones córneas, para lo cual se utiliza una concentración de 2% de fluoresceína y 3% de bicarbonato sódico. se utilizan siempre soluciones estériles. al ponerse en contacto con cualquier área ulcerosa, la tiñe de verde y tiñe los cuerpos extraños al organismo que aparece aparecen rodeados de un anillo verde. Si la conjuntiva está dañada se tiñe de verde; si está normal no se tiñe. Sólo se tiñe al tejido dañado; no irrita la córnea; no es antiséptico. Se puede aplicar por vía intravenosa en el diagnóstico de inflamaciones intraoculares. Si existe una inflamación como en iritis o glaucoma, el humor acuoso se teñirá de verde.

En cirugía diferencia la viabilidad de los tejidos, sobre todo en cirugía entérica, en la cual ayuda a saber hasta dónde deberá extirparse el intestino afectado, porque la tintura no es absorbida por las células muertas. El tejido vivo fluoresce intensamente. En el caballo es útil para el diagnóstico de la oftalmía periódica. En caso de una reacción positiva ésta deberá hacerse evidente en 5 a 10 minutos. Se considera como negativa si no se sucede reacción alguna dentro de este periodo.

**DOSIS** Perros: 15 mg/kg por vía intravenosa. Caballos: 2 g por vía intravenosa.

### **GLUTARALDEHIDO** (glutaral)

Dialdehído saturado que en soluciones alcalinas posee un alto poder esporocida. De 1 a 2% puede destruir a B. anthracis, de modo más eficiente que el formaldehído al 4%. Es de amplio espectro y la presencia de materia orgánica no afecta su eficacia. Es ideal para desinfectar microscopios. No es corrosivo. No libera vapores irritantes ni de mal olor y su acción antibacteriana es más rápida que la del formaldehído.<sup>8,9</sup>

### **OZONO**

El ozono es un oxígeno polimerizado (O<sub>3</sub>) que se produce al pasar aire o O<sub>2</sub> al través de electrodos de alta energía o por luz ultravioleta. Se considera que tiene poderes bactericidas, fungicidas, esporocidas y viricidas.<sup>30,31</sup>

Se ha recomendado para la desinfección del agua y los lentes de contacto. Se ha demostrado que posee ventajas, entre ellas se menciona que su liberación puede controlarse a voluntad y a distancia. Se utiliza en una concentración de 40ppm. Se debe informar que el ozono puede ser caústico para el hule, y que su capacidad de penetración es menor que la del formaldehído, pero en función de conveniencia es mucho mejor que el formaldehído, debido a que su olor se disipa con facilidad y que el personal lo inhala en concentraciones mínimas.<sup>16</sup>

En aves se ha observado que reduce de manera efectiva las cuentas bacterianas en los cascarones del huevo,<sup>2,18</sup> de tal manera que la incubabilidad se aumenta hasta en un 5%. Pero la mortalidad embrionaria aumenta cuando la exposición es de dos horas. Sin embargo la incubabilidad de los huevos con neblina de agua y ozono fue menor.<sup>3,17</sup>

### **OXIDO DE ETILENO Y OXIDO DE PROPILENO**

Estos gases se usan para esterilizar el alimento de los animales de laboratorio gnotobióticos. Se usa el primero en una proporción de 2 g/m<sup>3</sup> y temperatura de 25°C a 27°C, humedad relativa entre 69 y 83%. Tiempo de acción: 2 horas. Contra B. anthracis se usa una mezcla de una parte de óxido de etileno y 2.5 partes de metilbromuro para inactivar sus esporas. Muestra máxima eficacia contra Salmonella. Para su uso se mezcla con gases inertes como el freón y el dióxido de carbono.

## BIAGUANIDA POLIMÉRICA (POLYHEXANIDE)

Su actividad antibacteriana es similar a la del hibitane. Se usa como sellador para tetas de la vaca después de la ordeña, con el fin de prevenir infecciones. Las formulaciones más adecuadas son:

Biguanida polimérica	4%	Otra formulación usa la misma mezcla pero adicionada de calomel al 0.6%.
Glicerol	20%	
Cetrimide	0.4%	
Agua destilada		

En estas fórmulas, la capacidad residual es muy eficaz.

En seguida se presentan los cuadros 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5 y 4-6 como resumen general.

### Cuadro 4-1. Indicación práctica sobre algunos usos de la cal apagada.

Tipo de desinfección y enferm.	Objeto de desinfección.	Núm. de aplicaciones.	Concentración de la solución en %	Exposición después de la última aplicación
Desinfección profiláctica comederos	Instalaciones de animales.	1	10 a 20	1 hora
Tuberculosis	Instalaciones	3	20	3 horas
Brucelosis	Instalaciones	1	10 a 20	3 horas
Salmonelosis	Instalaciones	1	20	1 hora
Pasterelosis aperos	Instalaciones	2	20	3 horas
Enfermedades infecciosas de los conejos	Instalaciones de las jaulas	1	20	1 hora

Se puede elevar el poder desinfectante de la cal si se añade 1 a 2% de creolina, 3% de formol o cloro al 5 a 10%.

### Cuadro 4-2. Recomendaciones generales de desinfección en las enfermedades más comunes.

Enfermedad	Desinfectantes	Concentración En %	T°C	Tiempo de Exposición en hs	Número de aplicaciones
Tuberculosis	Soluc. de cloruro De calcio	Cl activo no menos de 5%	20°C	1	1

	Sosa cáustica	3	70-80°C	3	3
	Formol	3	70°C	3	3
	Sosa cáustica más formol	3	40°C	3	3
Diarrea infecciosa de los terneros	Cloruro de calcio 3% Cl activo		15-20°C	1	1
	Sosa cáustica	4	70-80°C	1	1
	Creolina	10	70-80°C	1	1
	suspensión de cal recién apagada	20	20°C	1	1
	Formol	2	70-80°C	3	1
Diarrea de las aves	Sosa cáustica	2	70-80°C	1	2 cada 24hs
	Suspensión de cal recién apagada	10-20	20°C	1	“
	Cloruro de calcio 2% Cl activo		15-20°C	1	“
	Formol	2	70-80°C	3	“
	Formol y sosa cáustica	2	70-80°C	3	“
Salmonelosis de los cerdos	Cloruro de calcio 5% Cl activo		15-20°C	1	“
	Sosa cáustica	4	70-80°C		“
	Suspensión de cal recién apagada	20	15-20°C		“
	Creolina	10	70-80°C		“
	Formol	2	70-80°C		“

Cuadro 4-3. Recomendaciones generales básicas para el empleo de los desinfectantes.

Lugar y objeto de desinfección de medida	Unidad de	Cantidad
Desinfectante		
Superficie de las instalaciones, superficie lisa de cemento	1 m <sup>2</sup>	1 litro comederos, bebederos, etc., con
Superficie de las instalaciones con piso de asfalto	1 m <sup>2</sup>	1 litro
Superficie de las instalaciones con piso de tierra	1 m <sup>2</sup>	5 litros
Estiércol semilíquido	1 litro	1 litro
Ropa de trabajo, sacos, cortinas, etc. (rociado)	1 Kg	5 litros
Utensilios y aperos (por inmersión)	1 Kg	2 litros
Automóviles, otros equipos de transporte para alimento: productos, sub-productos, cadáveres y equipo en general.	1 m <sup>2</sup>	1 litro





## LITERATURA CITADA

(Antisépticos y Desinfectantes)

- 1.-Amber, E.I., Henderson, R.A., Swaim, S.F. et al.: A comparison of antimicrobial efficacy and tissue reaction of four antiseptics on canine wounds. Vet. Surg. **12**:63-68, 1983.
- 2.-Aronson, C.E.: Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals. Veterinary Medicine Publishing Co. 4<sup>th</sup> ed. 1995.
- 3.-Arhienbuwa, E.F., Adler, E.H., Wiggins, A.D.: A method of surveillance for bacteria on the shell of turkey eggs. Poultry **59**:28-33, (1980).
- 4.-Ascenci, J.M., Ezzell, R.J. and Wendt, T.M. A more accurate method for measurement of tuberculocidal activity of disinfectants. Applied Envir. Microbiol. **53**:2189-2192 (1987)
- 5.-Bilbrey, S.A., Dulisch, M.L., Stallings, B.: Chemical burns caused by benzalkonium chloride in eight surgical cases. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. **25**:31-34, 1989.
- 6.-Bowman, W.C. and Rand, M.J.: Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Interamericana. 2<sup>a</sup>. ed. México, D.F., 1994.
- 7.-Cepero, R.O., Suárez, F.Y., Martínez, P.A., y Jiménez, R.R.: Valoración del hidróxido de sodio al 2% a temperatura ambiente y a diferentes proporciones en instalaciones pecuarias. Rev. prod. anim. **3**:2 (1987).
- 8.-Coollins, M.F.: Use of membrane filters for measurement of Mycobactericidal activity of alkaline Glutaraldehyde solution. Appl. and Environmental Microb. **53**:4, (1987).
- 9.-Coollins, M.F.: Kinetics of the tuberculocidal response by alkaline glutaraldehyde in solution and on inert surface. J. Appl. Bacteriol. **61**:87-93, (1986).
- 10.-Fate, A.M., Skeeles, K.J., Whitfill, E.C. and Russell, D.: Evaluation of four disinfectants under poultry grow-out conditions using contact agar sampling technique. Poultry Science **64**:629-633 (1985).
- 11.-Ford-Jones, E.L. Antiseptics, Disinfection and Sterilization. Chapter 59. in: Principles of Medical Pharmacology. 5<sup>th</sup> Ed. eds. Kalant, H y Roshlau, M.D. B.C. Decker, Toronto p595-603(1989)
- 12.Geden, C.J., Edwards, T.D., Arends, J.J., Axtel, R.C.: Efficacies of Mixtures of Disinfectants and Insecticides. Poultry Science **66**:659-665 (1987).
- 13.-Goodman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Publishing Co. 9<sup>th</sup>. ed. New York, 1995.
- 14.-Heit, M. C. and Riviere, J. E.: Antiseptic and Disinfectants. Section 1. p. 741-751. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Adams, R. Iowa State University Press. 7<sup>th</sup> ed. Iowa, 1995.
- 15.-Hungerford, T.G.: Diseases of Livestock. McGraw-Hill. 8<sup>th</sup> ed. Australia, 1975.
- 16.-Ishizaki, K., Shinriki, and H. Matsuyama.: Inactivation of *Bacillus* spores by gaseous ozone. J. Appl. Bacteriol **60**:67-72, (1986).
- 17.-Jordan, F.T.W.: Poultry Diseases. Bailliere Tindall. 3<sup>th</sup> ed. London, 1990.
- 18.-Kessel, J.F., D.K. Allison, F.J. Moore, and M. Kaime, Comparison of chlorine dioxide and ozone as virucidal agents of Poliomyelitis virus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med **51**:71, (1943).

- 19.-Kirk, R.W.: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. Saunders Company. USA, 1995.
- 20.-Lawler, D. F. Desinfection of animal environments. En:Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice p90-95 W.B. Saunders Co. (1995)
- 21.-Lee, A.H., Swaim, S.F., McGuire, J.A.: Effects of chlorhexidine diacetate, povidone iodine, and polyhydroxidine on wound healing in dogs. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 24:77-84, 1988.
- 22.-Mansi, W., and Lakin, C.N.S.: In vitro activity of povidone-iodine using Brucella abortus (strain 19) as the test organism. The Veterinary Record (1968).
- 23.-Nortsworthy, G.D.: Localized desinfectant toxicity. Feline practice (1977).
- 24.-Roberts, S.M., Severin, G.A., Lavach, J.D.: Antibacterial activity of dilute povidone-iodine solutions used for ocular surface disinfection in dogs. Am. J. Vet. Res. 47:1207-1210, 1986.
- 25.-Russell, A.D., Yarnych, V.S., Koulikovskii, A.V.: Guidelines on disinfection in animal husbandry for prevention and control of zoonotic diseases. Geneva, World Health Organization, 62 pp, 1984.
- 26.-Scott, F.W.: Virucidal disinfectants and feline viruses. Am. J. Vet. Res. 41:3 (1980)
- 27.- Upson, D.W.: Handbook of Clinical Veterinary Pharmacology. Veterinary Medicine Publishing Co. 2th ed. Lexena, Kansas, 1985.
- 28.-Velázquez, L.B.: Farmacología y su proyección a la clínica. Oteo. 15<sup>a</sup>. ed. Madrid, España, 1987.
- 29.-Vesley, D., Arlene Klapes, N., Benzow, Kellie, and T.Le.C.: Microbiological evaluation of wet and dry floor sanitization systems in hospital patient rooms. Appl. and Environmental microbiology 53:1042-1045, (1987).
- 30.-Whistler, E.P. and Sheldon, B.W.: Biocidal activity of ozone *Versus* Formaldehyde against poultry pathogens inoculated in a prototype setter. Poultry Science 68:1068-1073, (1989).
- 31.-Yang, P.P.W. and T.C. Chen, Stability of ozone and its germicidal properties on poultry meat microorganisms in liquid phase. J. Food. Sci 44:502-504, (1979).

## MEDICAMENTOS ANTIPARASITARIOS INTERNOS Y EXTERNOS 2020

Siete mil millones de personas en el mundo, y aumentando sin restricciones, lo que exige una mayor eficacia en la producción pecuaria para satisfacer la demanda de productos de origen animal; sin embargo las pérdidas anuales producidas por parásitos externos<sup>19</sup> e internos<sup>5,8,24</sup> son incalculables<sup>15</sup>. Los diferentes ecosistemas y calidad de vida en que el médico veterinario se ve obligado a trabajar hace necesaria una información continua de los antiparasitarios naturales más comunes incluyendo los más viejos, porque no siempre encontrará a la mano el último avance de la terapéutica, y en muchas regiones se verá obligado a usar sólo lo que está a su alcance, por ejemplo el autor (además de Farmacólogo, Fisiólogo, Reproductólogo, Clínico de campo, Profesor Investigador UDG) ha tenido la experiencia de que en diferentes estados de la República Mexicana los productores utilizan con mucha fe el tetracloruro de carbono para desparasitar borregos. Por esta razón se estudiarán los medicamentos antiparasitarios más útiles en el pasado y el presente (no necesariamente todos) con el objetivo de que la información pueda utilizarse cuando la necesite el veterinario o el estudiante<sup>21,42,44</sup>. Los parásitos por lo general producen poca antigenicidad, con excepciones como *Dyctyocaulus* y *Nematodirus*. En algunos, el nivel de infestación puede dar lugar a resistencia<sup>2,16,23,38</sup>. El contacto continuo con parásitos (sin llegar a la enfermedad, premunición) puede inducir resistencia en el organismo animal, pero desafortunadamente al cesar el contacto se pierde la inmunidad<sup>2,34</sup>.

Esto obliga a usar medicamentos antiparasitarios con el objeto de reducir el nivel de infestación a niveles que no dañen la eficacia de la producción animal. Pero no es posible delinear una estrategia universal para el control farmacológico de las parasitosis porque en ellas intervienen muchos factores, como clima, temperatura, lluvia, frío (*Nematodirus* requiere de temperaturas frías para transformarse en larva infectante) y edad de los animales<sup>9</sup>.

El médico veterinario debe conocer la región donde trabaja, de manera que determine las épocas del año cuando las infestaciones alcanzan sus puntos máximos; esto le dará la oportunidad de escoger los medicamentos apropiados para cada caso. Otro problema que afecta también el uso efectivo de los medicamentos es el desarrollo de resistencia a los antihelmínticos. Los parásitos pueden desarrollar resistencia al tiabendazole al tartrato de morantel, ivermectina<sup>10</sup> y al levamisole por fenómenos de simple resistencia selectiva de los parásitos.

El estudio de la resistencia a los antihelmínticos se ha simplificado al introducir pruebas *in vitro* que permiten establecer el grado de resistencia de los parásitos presentes en un hato contra los diferentes antihelmínticos.

También se han ideado pruebas *in vivo* en caballos para valorar la validez del tiabendazole y del triclorfos como antihelmínticos, y así se ha tratado de establecer un método para evaluar desde el punto de vista clínico los medicamentos antiparasitarios en el caballo<sup>12</sup>.

Asimismo, debe cuidarse la posibilidad de producir efectos tóxicos en diferentes especies con antiparasitarios específicos<sup>28,35,42</sup>.

En este capítulo también se incluirán los medicamentos antiprotozoarios.

**SE HACE NECESARIO ENFATIZAR QUE NO SE DISCUTIRAN LOS MEDICAMENTOS MAS NUEVOS, PERO SE HARA HINCAPIE EN LOS MAS UTILES PARA REALIZAR CON EFICIENCIA NUESTRA MISION COMO MEDICOS VETERINARIOS.**

ES IMPORTANTE QUE NO USEMOS LOS MAS NUEVOS, QUE USEMOS LOS MAS EFECTIVOS, AQUELLOS CON LOS QUE TENEMOS EXPERIENCIA, Y PARA EVITAR RESISTENCIA ROTAR EL USO DE LOS MISMOS.

SI EXISTE UNA DUDA O SE REQUIERE UNA INFORMACIÓN EL AL AUTOR PONE A SU DISPOSICIÓN SU CORREO COMO DOCENTE PARA TRATAR DE ACLARAR ALGUNAS DUDAS (vfuentes@cualtos.udg.mx).

**DEFINICIÓN:** Los **antiparasitarios** son medicamentos que matan o inhiben el crecimiento de los organismos parasitantes, estos se pueden dividir en: **antinematódicos, anticestódicos y antitrematodicos, antiprotozoales e insecticidas.**

**PARA LOGRAR UN CONTROL IDEAL DE LOS PARÁSITOS** se deben alcanzar las siguientes metas:

El control ideal de los parásitos, se logra con buenas prácticas de manejo (que es lo ideal).

El control de los parásitos también se logra por medio de la vacunación (segunda opción ideal).

El control de los parásitos también se logra con el uso de medicamentos antiparasitarios que sean los adecuados a la parasitosis, situación necesaria y de gran importancia.

Es importante basar el uso de los medicamentos antiparásitos, sin hacer caso al los vendedores, a las empresas farmacéuticas y a los autores de textos de Farmacología, que están subencionados por la mercadotecnia, que lo que interesa es vender, promoviendo lo más nuevo y menospreciando los antiparasitarios de primera intención.

#### **CARACTERÍSTICAS DEL ANTIPARASITARIO IDEAL**

Que se efectivo en la remoción de todos los parásitos, con un amplio espectro de actividad antiparasitaria, activos en contra de todas las fases de desarrollo del parásito incluyendo a las formas tisulares y lumbinales.

Que sean muy seguros en su uso, es decir que posean un amplio índice terapéutico, que dejen residuos en los tejidos de los pacientes y que los tiempos de retención sean cortos en el caso de administrarlos a animales para el consumo humano. Que no reacciones con otros medicamentos o toxinas ambientales y que no sean tóxicos para los animales jóvenes y viejos.

Que su uso sea conveniente, es decir, que sean efectivos con una sola dosis para disminuir el costo y el estrés a los animales. Que sus formas de dosificación sean convenientes para administrarlos con facilidad. Que no se haga necesaria ni la purga ni el ayuno.

Que sean muy baratos.

#### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIPARASITARIOS**

1. Paralizan a los parásitos imitando la acción de neurotransmisores en los ematodos imitan la acción del GABA; en los céstodos imitan la acción de la Ach, en

los trematodos imitan la acción de ACh, DA, y NE. En los artrópodos imitan la acción de Glu, OA y Gaba: Fipronilo

2. Alteran los procesos metabólicos

- a. Inhibiendo la síntesis celular de los microtúbulos
- b. Inhibiendo el metabolismo o la síntesis de ácido fólico
- c. Inhibiendo la utilización de tiamina
- d. Desacoplado la fosforilación oxidativa
- e. Inhibiendo la formación de quitina en los artrópodos: Fenoxicarbo
- f. Imitando las hormonas juveniles de los insectos: Metopreno

3. Alterando los procesos de reproducción de los parásitos

- a. Inhibiendo la replicación en los protozoarios
- b. Inhibiendo la producción de huevecillos en nemátodos

B. Desventajas de los antiparasitarios

1. Costo

2. Por mal uso formación de resistencia en los parásitos

3. Algunos antiparasitarios disminuyen la capacidad inmune del animal

C. Características del antiparasitario ideal

1. Que su efectividad para remover los parásitos sea elevada

2. Que su índice terapéutico

3. Que su costo justifique su uso en la unidad productiva

4. La administración debe ser fácil con el menos manejo posible

5. Que su efectividad se excelente al administrar una dosis

6. Que los residuos del producto no interfieran con la comercialización de los productos de origen animal

7. Que sea capaz de afectar a las formas inmaduras de los parásitos sobre todo aquellos que realizan un ciclo dentro del organismo de los animales productivos

8. Que la combinación de varios antiparasitarios produzca efectos sinérgicos contra parasitosis combinada .

PARA DARNOS UNA IDEA DE LOS PARASITOS DE LOS DIFERENTES ANIMALES PRODUCTIVOS (NO DE TODOS) Y DE COMPAÑÍA, DEMOS UNA VISTA RÁPIDA A LOS SIGUIENTES CUADROS QUE INDICAN LOS PARASITOS DE ALGUNAS ESPECIES, EN ALGUNOS INCLUSIVE LAS DOSIS RECOMENDADAS. Y EN EL TEXTO LAS PROPIEDADES PARTICULARES IMPORTANTES DE CADA UNO DE ELLOS.

## PRINCIPALES PARASITOS DE BOVINOS, OVINOS Y CAPRINOS

Parasito	Descripción tamaño	Organo afectado	Ciclo	Síntomas
Haemonchus	M: 10-20 mm red F: 18-30 mm rojo con blanco	Abomasum	IS: 4-6 days PP: 3 weeks	Anemia, cuello de botella y edema en el abdomen, debilidad y no aumenta peso
Ostertagia	M: 6-9 mm, café F: 8-12 mm	Abomasum	IS: 4-6 days PP: 3 weeks	Idem como Haemonchus perdida de apetito, diarrea
Trichostrongylus	M: 4-5.5 mm F: 5-7 mm café suave	Abomasum, duodenum	IS: 3-4 días PP: 2-3 semanas	Idem como en Haemonchus diarrea y perdida de peso
Cooperia	red M: 5-7 mm F: 6-9 mm	Duodenum	IS: 5-6 días PP: 15-20 days	Idem como en Haemonchus
Bunostomum	10-30 mm	Duodenum	IS: ? PP: 30-56 días	Edema, anemia, perdida de peso, diarrea
Strongyloides (animales jóvenes)	4-6 mm	Intestino Delgado	IS: 1-2 días PP: 8-14 days	Anorexia, enteritis, diarrea
Chabertia	M: 13-14 mm F: 17-20 mm	Intestino grueso	IS: 5-6 días PP: 42 días	Anemia, diarrea con sangre
Oesophagostomum	M: 12-17 mm F: 15-22 mm	Intestino grueso	IS: 6-7 días PP: 41-45 días	Diarrea verde oscura, edema
Protostrongylus	M: 16-28 mm F: 25-35 mm	Pulmones	IS: 12-14 días PP: 30-37 días	Pneumonia
Dictyocaulus	M: 30-80 mm F: 50-100 mm	Pulmones	IS: 6-7 días PP: 3-4 semanas	Descarga nasal pegajosa, dificultad para respirar

### CLAVE:

M = Machos; F = Hembras; IS = Fase infecciosa: número de días mínimo para que el parásito alcance la fase de larva infecciosa (L3) después de la oviposición; PP = Fase prepatente: tiempo para que aparezcan los primeros huevecillos en las heces o majada des pues del inicio de la infección

## DOSIS RECOMENDADAS DE ANTIPARASITARIOS PARA OVEJAS Y CABRAS

<u>Antelmintico</u>	<u>Dosis ovejas</u>	<u>Dosis cabras</u>
Benzimidazoles	5 mg/kg	10 mg/kg
Levamisole	7.5 mg/kg	12 mg/kg*
Ivermectina	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg
Doramectina	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg
Moxidectin	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg
Monepantel	2.5 mg/kg	5.0 mg/kg

Nota: \*Con esta dosis las cabras presentarán cierto malestar por 24 a 48 horas, con cierto grado de diarrea

### Sugerencia de fármacos para el Tratamiento de los parásitos externos en perros

ingrediente activo	Example brand names
Fipronil	
Fipronil 0.25%	
Fipronil and S-methoprene	
Fipronil and Amitraz	
Fipronil and Cyphenothrin	
Permethrin (various concentrations)	
Permethrin and Pyriproxyfen	
Permethrin and Imidacloprid	
Permethrin 48.5% and Indoxacarb	
Flumethrin	
Amitraz and Metaflumizone	
Pyriprole 12.5%	
Etofenprox	
Pyrethrins	
Pyrethrin 0.1% and Permethrin 0.1%	
Phenothrin 85.7% and Methoprene	
Permethrin 36%, Dinotefuran and Pyriproxyfen	
Permethrin 44%, Pyriproxyfen 0.44% and Imidocloprid 8.8%	

### Fármacos útiles para el tratamiento de parasitosis interna en perros

Nematodos	Cestodos
Pirantel (embonato/pamoato)	Praziquantel
Febantel	Epsiprantel
Oxantel (as embonate/pamoate)	Niclosamide
Oxibendazole	Nitroscanate
Fenbendazole	Fenbendazole
Flubendazole	Flubendazole
Milbemycin oxime	
Nitroscanate	
Levamisol	
Moxidectin	
Emodepside	

### Fármacos para el tratamiento contra ectoparasitos en gatos

Ingrediente	Brand name
Fipronil	
Fipronil 0.25%	
Fipronil and Etofenprox	
Etofenprox	
Pyrethrins	
Pyrethrin and Permethrin	

### Fármacos para el tratamiento de las parasitosis internas en gatos

Nematodos	Cestodos
Pyrantel ( embonate/pamoate)	Praziquantel
Febantel	Epsiprantel
Milbemycin oxime	Niclosamide
Fenbendazole	Fenbendazole
Flubendazole	Flubendazole
Emodepside	
Levamisole	
Moxidectin	
Selamectin	
Eprinomectin	



## **ANTIPARASITARIOS CONTRA GUSANOS PLANOS**

### **MEDICAMENTOS ANTICESTODICOS**

ARECA	BROMHIDRATO DE ARECOLINA
ACETARSOL DE ARECOLINA	EXTRACTO DE HELECHO MACHO
CARBOXIFENILESTIBONATO DE ARECOLINA	
SOLUCION DE SULFATO DE NICOTINA	
SOLUCION DE SULFATO DE NICOTINA Y COBRE	
ARSENIATO DE PLOMO	TRIOXIDO DE ARSENICO
BUNAMIDINA	HIDROXINAFTOATO DE BUNAMIDINA
DICLOROFEN	PRAZICUANTEL
RESORANTEL	BITIONOL
NICLOSAMIDA	
OSAMNIQUINE	

#### **ARECA** (Areca semina, nueces de areca, nueces de betel)

La areca es la semilla seca y madura de Areca catechu (Fam. Palmae), una palma que se cultiva en la India, Pakistán, Filipinas y las Indias Orientales. Su habitat es de preferencia tropical. Se vende en forma de polvo (Areca pulvis). La arecolina es su principio activo y se clasifica como alcaloide. El polvo debe contener no menos de 0.25% de los alcaloides activos de la areca. Contiene otros alcaloides, entre los que se incluye la presencia de taninos, grasa y resinas mucilaginosas.

USOS: En la terapia contra infestaciones por céstodos en el perro y en las gallinas. Es mejor su actividad si se combina con extracto de helecho macho en partes iguales y se disminuye la dosis a la mitad. Es muy tóxica para gatos y perros menores de seis meses de edad. Se administra en forma de polvo recién molido en cápsulas con cubierta entérica; de lo contrario se absorbe en la mucosa bucal lo que la hace 100 veces más tóxica.

DOSIS Perro: 1 a 4 g. Aves: 0.3 a 0.6 g.

#### **BROMHIDRATO DE ARECOLINA**

La arecolina es el alcaloide que forma la parte activa de la areca. Es poco soluble en agua y alcohol y ligeramente soluble en éter y cloroformo. La sal debe contener no menos de 99% del alcaloide activo.

Posee una fuerte acción colinérgica, similar a la de la pilocarpina. Estimula la musculatura entérica, el útero y los bronquios; produce miosis, bradicardia y marcado tialismo. Sus efectos colinérgicos muscarínicos son antagonizados por la atropina. Se utiliza en perros para tratar la teniasis (Echinococcus granulosus; su efecto antiparasitario ha sido duramente cuestionado). El perro debe ser medicado en ayunas. La expulsión aparente de los parásitos es muy rápida (10 a 20 minutos), pero puede tardar hasta dos horas. Se ha observado que su mecanismo de acción se basa en un aumento de la peristalsis y la inducción de parálisis en el gusano. En algunas ocasiones se produce vómito como reacción

secundaria, y en cuanto esto sucede se debe repetir el tratamiento dentro de tres o seis horas posteriores. No se debe usar en animales viejos o cardiopatas por el riesgo de iniciar un síncope. Tampoco es aconsejable administrarlo en animales con afecciones pulmonares o renales. Si no existe otro medicamento mejor a la mano, debe fraccionarse la dosis y dar 1/3 cada 10 a 20 minutos.

Su uso está contraindicado en animales preñados o enfermos del corazón o los pulmones. Evítase su uso en cólicos espasmódicos o obstructivos en el caballo, o cuando haya obstrucciones, y en presencia de infecciones de las vías respiratorias altas como faringitis.

Se descompone con la luz y con el contacto prolongado con el aire (hidrofilico).  
DOSIS: Caballo: subcutánea, 15 a 60 mg. Perro: bucal, 5 a 15 mg 0.9 mg/kg.

### **ACETARSOL DE ARECOLINA**

Mezcla en partes iguales de arecolina y acetarsol. Se prepara al disolver ambos compuestos en alcohol para luego evaporar y recrystallizar. No en solución acuosa o alcohólica porque pierde su actividad. Posee un efecto específico contra las tenias de las pequeñas especies cuando se administran en aceite de ricino mediante enema. En el perro se administra a razón de 2.5 mg/kg, sin exceder 72 mg para un perro grande. En el gato, la dosis es variable de acuerdo con el peso y la edad (9 a 18 mg).

Cuando no se produce el efecto deseado, es posible repetir el tratamiento a los cuatro días aumentando ligeramente la dosis. No se administra el medicamento en ayunas; es mejor administrarlo una hora después de la comida normal.

En aves mayores de nueve semanas se administran 4.5 mg. y en gallinas adultas 19 mg, de preferencia en la madrugada. El tratamiento se repite a la semana. No se medicarán perros menores de tres semanas de edad o gatos menores de un año. La luz inactiva a la arecolina acetarsol. Se ha informado que *Echinococcus granulosus* es muy resistente, por lo que se recomienda usar otros fármacos.

Cuando se administran dosis excesivas se presentan síntomas de estimulación parasimpática entre los que se incluyen salivación, malestar, ataxia y respiración laboriosa. En estos casos el antídoto es la atropina.

DOSIS: Perro: 18 a 72 mg bucal (2.5 mg/kg, pero no más de 72 mg). Gato: 9 a 18 mg bucal.

Aves: 4.5 a 9 mg bucal.

### **EXTRACTO DE HELECHO MACHO (Extractum filicis)**

Este es un extracto líquido etéreo del helecho macho, obtenido de la base del rizoma seco, la base y la porción apical de *Dryopteris filix-max* (Fam. Polypodiaceae) y reconstituido en aceite de cacahuete. Debe tener consistencia líquida viscosa y color verde oscuro, olor característico y sabor amargo astringente. El extracto contendrá no menos de 24% ni más de 26% de filicina. La filicina es el producto de la descomposición de la filmarona, la cual es la más activa como antihelmíntico de las dos sustancias presentes en el extracto. Se agita vigorosamente antes de usarse, a fin de que adquiera otra vez sus características de suspensión. Se usa contra las tenias y contra *fasciola* en rumiantes. Se administra previo ayuno, evitando la presencia de sustancias grasosas o aceitosas que promuevan su absorción. Está contraindicada en

animales muy jóvenes o muy viejos, con anemia, en la preñez y fiebre. Los gatos son muy susceptibles a sus efectos tóxicos, por lo que en ellos no está indicada.

Se administra en cápsulas o por tomas. Es raro observar síntomas de toxicidad con dosis terapéuticas. Pero en dosis excesiva y con dietas grasas se promueve la absorción del compuesto activo. Esto causa gastroenteritis, inflamación grave del conducto urinario, albuminuria y en ocasiones muerte por fallo respiratorio o cardíaco. En caso de sobredosis se recomienda usar purgantes salinos y líquidos bucales demulcentes. Si se presentan convulsiones se controlan con pentobarbital, y la respiración se estimula con analépticos respiratorios o ventilación mecánica.

DOSIS: Bovinos: 15 a 40 ml. Ovejas: 4 a 6 ml. Perros: 0.4 a 3 ml.

### **CARBOXIFENILESTIBONATO DE ARECOLINA**

Se usa en perros contra *Dipillidium*, a una dosis de 10 a 11 mg/kg hasta un máximo de 200 mg/kg para perros de 20 kg o más. Hay que cuidar de no alimentar al animal más que con leche durante su tratamiento con este medicamento. Si no se expulsan los parásitos en tres horas, procédase de inmediato a administrar una enema. Repítase el tratamiento a la semana si es necesario.

### **SOLUCION DEL SULFATO DE NICOTINA**

Es una mezcla de los alcaloides sulfatados del tabaco, la cual se prepara mediante la digestión de las hojas de tabaco con agua acidificada. Se evapora hasta dejar un volumen pequeño y se alcaliniza con NaOH 1N; se purifica y convierte a sulfatos con la adición de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Debe presentar la forma de un líquido de color café y olor característico. Es parasiticida y antihelmíntico. Ataca *Trichostrongylus* y tenias en ovejas; en aves se usa para ascaridiasis, y contra *Haemonchus* en ovejas. También es útil contra *Dermanissus* y otros parásitos exteriores de las aves pintando las perchas con la solución, un poco antes de que las aves se retiren a dormir. No se usar en aviarios pintados de blanco con cal porque se libera el alcaloide, y su volatilidad y rápida absorción puede causar muchas muertes. Las aves pueden medicarse de modo individual aplicando una gota de la solución en la porción córnea (espolón) de la pata, justo antes de emperchar.

TOXICIDAD: Es muy tóxica porque se absorbe con mucha rapidez por la piel, lo que afecta las unidades ganglionares del sistema nervioso autónomo, la musculatura esquelética y el sistema nervioso central. Los síntomas son vómito, colapso vascular, hiperpnea, parálisis muscular y convulsiones. La muerte viene por paro respiratorio.

### **SOLUCION DE SULFATO DE NICOTINA Y COBRE**

He aquí la fórmula para producirla:

Sulfato de cobre	5.0 g
Solución de sulfato de nicotina	5.0 ml
Agua destilada, aforar a	100.0 ml

Disuélvase el sulfato de cobre en 75 ml de agua destilada, añádase la solución de sulfato de nicotina y afórese a 100.0 ml.

La solución de sulfato de nicotina y cobre es muy útil para atacar la parasitosis en corderos a los cuales se les administran 8 a 20 ml. En ovejas adultas se pueden administrar 20 a 30 ml.

### **ARSENIATO DE PLOMO**

Este medicamento es insoluble en agua fría, soluble en ácido nítrico y en soluciones hidróxido-alcálinas. Es un polvo blanco o casi blanco, sin terrones ni piedrecillas; debe contener no menos de 32% de  $As_2O_5$  y no menos de 62% de  $PbO$ . Se usa para controlar las tenias en rumiantes. Es muy eficaz contra *Moniezia* pero inefectivo contra *Thysanosoma actinoides*. No ataca a los nemátodos. No son necesarios los periodos de ayuno previo. El arseniato de plomo se utiliza en corderos, terneras y vacas. Con él se controla *Rallietina cestici* en aves pero son muy susceptibles al efecto tóxico de este medicamento. En horticultura controla varias especies de plagas por insectos. Se administra por vía bucal, en cápsulas de gelatina, y algunas veces en suspensión combinada con fenotiazina.

**TOXICIDAD:** En dosis terapéutica es relativamente poco tóxico para ovejas, pero su administración continua produce acumulación y toxicidad. Las aves desarrollan necrosis del hígado aun a dosis bajas.

**DOSIS** Terneras: 0.5 a 1 g. Vacas: 1 a 2 g. Ovejas y cabras: 0.5 a 1 g.

### **TRIOXIDO DE ARSENICO**

No se usa debido al estrecho margen existente entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Es anticestódico.

Los compuestos de estaño (óxido de estaño, Di-N-butil-estaño laureato) se preparaban al combinar el polvo de estaño con óxido de estaño en el tratamiento de teniasis, pero era necesario administrarlo durante varios días seguidos para que ejercieran sus efectos.

### **BUNAMIDINA HCL**

Es una naftamidina con actividad teniacida. Es una sustancia muy irritante, especialmente en los ojos; su manejo debe ser cuidadoso. Por esta característica se prepara en pastillas cubiertas, fuertemente comprimidas, las cuales no deben romperse. Es un polvo blanco, cristalino, soluble en 200 partes de agua a 20°C.

**USOS:** Se utiliza para atacar a las tenias con efectividad en perros (*T. pisciformis*, *D. caninum* y *E. granulosus*) y gatos (*T. hydatigena* y *T. pisciformis*). Contra *Taenias* y *Dypilidium* es efectivo con una sola medicación. Contra *E. granulosus* es preferible administrar dos dosis con un intervalo de seis semanas. También es útil contra *Moniezia* en corderos y *Rallietina* en gallinas.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Es un verdadero tenicida, desintegra el tegumento del parásito hasta su lamina basal, interfiriendo con la absorción de la glucosa y causando la muerte del parásito. El parásito es digerido por los jugos digestivos y es poco probable que se expulsen los proglótidos o parte de ellos. El medicamento debe administrarse en ayunas y alimentar al animal tres horas después de la medicación.

Los perros y gatos de todas edades, y hembras gestantes aceptan sin problema el medicamento, pero no se recomienda su uso en animales lactantes. Se ha observado que a pesar de que los animales vomitan después de medicarlos, se mantiene la eficiencia del tratamiento. No se debe administrar por vía parenteral. Por la vía intravenosa, y en ocasiones *per os*, induce una drástica caída de la presión arterial, y se tienen noticias de que puede inducir una hipersensibilidad a las catecolaminas. Causando fibrilación ventricular, por lo que es recomendable manejar a los animales con el mínimo de tensión. Debido a esto se ha informado de muertes ocasionales por fallo cardíaco en un período de tres días después de la medicación con bunamidina, sobre todo en perros de trabajo ovejeros. Se debe recomendar descansar cuatro días a los perros de trabajo después de desparasitarlos con bunamidina. Es posible de manera experimental producir fibrilación ventricular cuando se administra bunamidina por vía intravenosa. Se tienen informes de casos fatales aislados por daño hepático, incluso después de la dosificación bucal. Puede provocar ligeros cambios en el ECG cuando la dosis se administra hasta 3 veces por encima de lo recomendado. También se ha observado que disminuye la espermatogénesis en los perros. No se administre de manera simultánea con Butamisol porque puede producir una reacción adversa con síntomas de debilidad muscular, paresia, ataxia y temblor muscular.

Se han dado informes de que la bunamidina no atraviesa el moco viscoso grueso, en consecuencia los animales que sufren de parasitosis pueden presentar moco grueso viscoso, es decir una enteritis catarral por la misma parasitosis y debe recomendarse entonces un segundo tratamiento.

**DOSIS:** Perros y gatos: 20 a 50 mg/kg *per os* en una dosis. No se debe romper la cubierta de la pastilla. Guárdese el medicamento en frascos herméticos.

**PRECAUCIONES:** La bunamidina es muy irritante a la conjuntiva y a la mucosa oral del animal. Entonces se recomienda cuidar que los animales ingieran de manera completa las pastillas con el producto activo.

### **HIDROXINAFTOATO DE BUNAMIDINA**

Es muy activo contra cestodos, incluyendo *Echinococcus*, en especial contra *Moniezia expansa* y *M. benedeni*, las cuales afectan a ovejas y cabras. En gatos y perros se recomienda contra parasitosis por tenias.

Produce daño de la integridad del integumento que protege a los céstodos.

Se administra por tomas en épocas del año cuando la infestación sea más prevalente (mayo, septiembre y a veces repetir en noviembre). Los corderos aceptan muy bien el medicamento a una dosis hasta de 200 mg/kg. Presenta los mismos síntomas secundarios cuando se combina con el Butamisol. No usar cuando exista daño hepático o afecciones cardíacas. No usarlo en pacientes débiles. Tener cuidado de que los machos no sean medicados 28 días antes de la monta. Se contraindica en animales muy excitables. Después de su administración puede producir vómito y diarrea, en algunos casos puede producir depresión con duración de hasta 36 horas. Irrita las mucosas conjuntivales, afecta de manera transitoria la espermatogénesis. En dosis elevadas produce cambios en el ECG. Asimismo se han observado muertes repentinas.

**DOSIS:** Ovejas y cabras: 25 a 50 mg/kg en una toma.

Perros: 25 mg/kg en una toma. Ayunar 3 horas antes y después de la medicación. Para logra una eficacia máxima contra *Echinococcus* se administran dos dosis con intervalo de 48 horas. Es seguro usarlo en preñez. Al administrarlo evitar contacto con mucosas por ser muy irritante.

En el caso de animales asustados o exitados la presencia de grandes cantidades de adrenalina y catecolaminas asociadas pueden sensibilizar al miocardio al efecto de la bunamidina y provocar la muerte repentina del animal después de la inyección.

## **DICLOROFEN**

El diclorofén puede ser bactericida, fungicida, teniácida y anti-coccidiano. Eficaz contra tenias (*Taenia saginata*, *Taenia solium*), *Diphyllobothrium latum* y *Hymenolepis mana*

*Dipylidium*, y parece que su efecto es un poco dudoso contra *Echinococcus*. Puede usarse como catártico, se puede informar que el efecto catártico también expulsa los parásitos en forma mecánica.

Se recomienda usar el diclorofén preferentemente en gatos, perros y ovejas. Cuando se administra por vía bucal, mata o inactiva al parásito en 30 a 40 minutos, y los jugos intestinales lo digieren rápidamente; por ello no se observan proglótidos en las heces. No existe la necesidad de que ayunen los animales y no se requiere purga posterior al tratamiento.

Solo adminístrese una dosis, y, si se requiere, purga posterior al tratamiento. Si se desea repetir el tratamiento, hay que esperar por lo menos 10 días. Cuando se medica al gato o al perro es recomendable hacerlo poco antes de la comida fuerte del día, y evitar después darle más alimento durante el mismo día del tratamiento. Se puede medicar a las aves con diclorofen en el tratamiento de teniasis.

En unguento al 2%, el diclorofen es útil para tratar las fungosis cutáneas en vacas, perros y gatos producidas por *Tricofiton* y *Microsporum*. Este medicamento es muy poco tóxico, pues no se absorbe por el tubo digestivo. A dosis terapéuticas no produce trastorno, pero dosis exageradas pueden causar temblor nervioso, depresión, pérdida de peso, diarrea y anorexia. Su mecanismo de acción parece estar basado en la inhibición de la captación de glucosa e interferencia con la fosforilación oxidativa.

**DOSIS:** Perro y gato: 200 mg/kg

## **PRAZICUANTEL**

Es un derivado prazinoisoquinolina. Es un antiparasitario de amplio espectro, atacando a trematodos y cestodos en sus fases larvianas y adultas. En perros y gatos ataca a *Dipidilium caninum*, *Taenia pisciformis* y a *Echinococcus granulosus*. También ataca a Esquistosomas. Es estable hasta por dos años.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Provoca la pérdida de cationes mono y divalentes sobre todo alterando la permeabilidad del calcio intracelular, paralizando a los parásitos. Se observa la formación de ampollas en el integumento del parásito, la cual se rompe provocando una vacualización extensa lo que permite la fagocitosis y lisis del parásito. De hecho el prazicuantel no mata al parásito, lo hace susceptible a las defensas del huésped. Su mecanismo de acción le permite

atacar al cisticerco cerebral y muscular con tratamientos de 15 días con dosis de 50mg en humanos.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorbe rápido cuando se administra por la vía oral, subcutánea o intramuscular. Su vida media en el perro es muy corta con una media de 3 horas. Se biotransforma en el hígado y se excreta en la bilis, sus metabolitos parecen ser activos. Su difusión es amplia y tiene la capacidad de atravesar la barrera cerebral.

**USOS:** Su eficacia contra cestodos es excelente<sup>14</sup> con un 100% de acción contra: *Taenia pisciformis*, *D. caninum*, *E. Granulosus*, *Taenia taeniaformis*. Su efectividad contra *Fasciola hepática* es discutible.

Su margen de seguridad es muy amplio, sin contraindicaciones y la administración de 40 veces la dosis terapéutica provoca vómito, salivación y depresión. No se han presentado efectos adversos sobre la fertilidad, concepción, desarrollo fetal o en la gestación. En veterinaria su dosis se calcula en base a la tasa metabólica del animal para lo cual se recomienda utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Kg}^{3/4} = (\text{Kilos de peso vivo})^{3/4}$$

dosis en perros 3.8 mg/kg hasta 12.5 mg/kg

gatos 4.2 mg/kg hasta 12.7 mg/kg

Se puede administrar por la vía intramuscular o subcutánea en perros y gatos. No usar en cachorros y gatitos menores de 4 semanas de edad.

En la actualidad se ha combinado con ivermectina y disofenol para preparados conocidos como pour on ó spot on.

**PERROS: NO USARLO EN PERROS MENORES DE 6 SEMANAS**

a) Para cestodos susceptibles:

IM o SC usando el product inyectable con 56.8 mg/mL:

Peso corporal:	Dosis
□ 2.5 kgs:	17 mg (0.3 mL)
3 a 5 kgs:	28.4 mg (0.5 mL)
6 a 12 kgs:	56.8 mg (1 mL)
>12 kgs:	0.2 mL/2.5 kgs peso corporal; maximo 3 mL

Oral: Usando la tableta o pastilla de 34 mg:

Peso corporal:	Dosis
<2.5 kgs:	17 mg (½ tab)
3–5 kgs:	34 mg (1 tab)
5–8 kgs:	51 mg (1.5 tabs)
8–15 kgs:	68 mg (2 tabs)
15.5–22 kgs:	102 mg (3 tabs)
23.5 –30 kgs:	136 mg (4 tabs)
<30 kgs:	170 mg (5 tabs maximo)

b) Contra *Taenia*, *Echinococcus*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides* (adulto): 5 mg/kg PO or SC.

Contra *Diphyllobothrium*: 7.5 mg/kg PO repiteiendo hasta 2 días.

Contra *Sparganum proliferum* (adulto): 7.5 mg/kg o 25 mg/kg PO o SC diario por 2 dias.

c) Contra *Echinococcus granulosus*: 10 mg/kg

d) Contra *Spirometra mansonioides* o *Diphyllobothrium erinacei*:

7.5 mg/kg, PO hasta por 2 días

e) Contra Paragonimiasis (*Paragonimus kellicotti*):

23–25 mg/kg PO q8h por 3 días

f) Para el tratamiento de trematodos hepáticos (Familias *Platynosum* o *Opisthorchiidae*): 20–40 mg/kg PO diario por 3–10 días

g) Contra *Alaria* spp.: 20 mg/kg PO

h) Contra giardia: Diario PO 7.5 mg/kg por tres días

i) Para el tratamiento conjunto contra trematodos (*Nanophyetus salmincola*) asociados con envenenamiento por salmón: una sola dosis de 10 a 30 mg/kg PO o SC.

### **GATOS: NO USARLO EN GATOS MENORES DE 6 SEMANAS**

a) Para céstodos susceptibles: IM o SC utilizando 56.8 mg/mL del producto inyectable:

Peso corporal:	Dosis
2.5 kgs (<5 lbs):	11.4 mg (0.2 mL)
2.5 a 5 kgs (5–10 lb)s:	22.7 mg (0.4 mL)
5 kgs (10 lbs):	34.1 mg (0.6 mL maximo)

Oral: Usando la pastilla de 23 mg para gatos

Peso corporal:	Dosis
2 kgs (<4 lb)s:	11.5 mg (½ tab)
2.5 a 5 kgs ( 5-11 lbs):	23 mg (1 tab)
>5.5 kgs (> 11 lbs):	34.5 mg (1.5 tabs)

b) Para parásitos susceptibles usando la combinación con **PIRANTEL** pamoato: Administrar una dosis mínima de 2.27 mg de prazicuantel y 9.2 mg de pamoato de pirantel por cada medio kilo de peso. Se puede aplicar directo PO on en el alimento. No ayunar previo al tratamiento se se produce una reinfección, caso en el cual se puede repetir el tratamiento.

c) Para el tratamiento contra Paragonimiasis (*Paragonimus kellicotti*): 23–25 mg/kg PO q8h por 3 días.

d) Para el tratamiento contra infecciones por Giardia: Administrar dos pastillas indicadas para perros pequeños (febantel 113.4 mg; pyrantel 22.7 mg; praziquantel 22.7 mg) una diaria PO por 5 días.

e) Contra *Alaria* spp.: 20 mg/kg PO

f) Contra *Spirometra mansonioides*: 30–35 mg/kg PO.

g) Contra *Taenia*, *Echinococcus*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides* (adulto): 5 mg/kg PO o SC.

Contra *Diphyllobothrium* (adulto): 35 mg/kg PO se recomienda administra solo una vez.

Contra *Sparganum proliferum* (adulto): 7.5 mg/kg o 25 mg/kg PO o SC diario por 2 días.



### **CONEJOS, ROEDORES, PEQUEÑOS MAMÍFEROS:**

a) Chinchillas: 6–10 mg/kg PO

b) Ratones, Ratas, Hamsters y Gerbils: Contra tenias: 30 mg/kg, PO una aplicación (observes lo elevado de la dosis recomendada)

c) Ratones, Ratas, Gerbils, Hamsters, Cuyos, Chinchillas: Contra tenias: 6–10 mg/kg PO

d) Conejos: Contra cestodos y trematodos: 5–10 mg/kg PO solo una vez.

### **OVEJAS Y CABRAS:**

a) Contra todas las especies de Moniezia, Stilesia, o Avitellina: 10–15 mg/kg

### **CABALLOS:**

Prazicuantel 1.5 a 2.5 mg/kg PO

Contra parásitos susceptibles usando la combinación oral en forma de gel moxidectin/prazicuantel:

Marque el peso del animal en la jeringa dosificadora introduciéndola por el espacio interdentario depositando el gel cerca de la base de la lengua, al retirar la jeringa dosificadora, levante la cabeza del caballo para asegurar la deglución del producto.

### **LLAMAS:**

Contra parásitos susceptibles: a) 5 mg/kg, PO

### **AVES:**

Contra parásitos susceptibles (tenias): a)  $\frac{1}{4}$  de la pastilla de 23 mg /kg PO; repetir en 10–14 días. Se puede añadir al alimento o con jeringa aplicadora oral. Es tóxico para los pinzones

Contra tenias comunes de las gallinas: 10 mg/kg

Contra cestodos y algunos trematodos: Dosis de: 5–10 mg/kg PO o IM una sola dosis -o- 12 mg de las pastillas comerciales después de hacerlas polvo y añadir las a un pastel de 9"x9"x2". Los pinzones deben ponerse en ayuno antes de recibir su pastelito medicado y ayunarlos para después recibir su comida regular

### **REPTILES/AMFIBIOS**

Reptiles: Contra cestodos y algunos trematodos de la mayoría de las especies: una dosis de 7.5 mg/kg PO; repetir a las 2 semanas PO

Contra tenias comunes en serpientes: 3.5–7 mg/kg

Contra cestodos y trematodos en reptiles y amfibios: 7–8 mg/kg PO, IM, SC.

### **PRAZICUANTEL COMBINADO CON OTROS ANTIPARASITARIOS**

#### **PRAZICUANTEL CON FEBANTEL**

En pasta con 3.4% febantel y 0.34% de Prazicuantel administrado con comida en una proporción de 0.29 g/kg de peso vivo por 3 días seguidos en perros y gatos. Esta combinación es efectiva contra Toxocara, Ancilostoma, Dirofilaria, tenias,

tricuris. En perros la eficacia contra dirofilaria fue muy relativa y sin efecto contra Capillaria y Paragonimus

#### FIPRONIL, (S)-METHOPRENE, EPRINOMECTIN AND PRAZIQUANTEL

En formulación spot on para gatos contra A. abstrusus, T. brevior con una eficacia de hasta 99%

#### **PRAZICUANTEL CON IVERMECTINA U OTROS DEL GRUPO MACROCICLICO LATONAS**

Tema que se discute mas adelante al informar sobre las lactonas macrociclicas como la ivermectina

#### PRAZICUANTEL CON MILBEMICINA OXIME

En esta combinación usada en gatos en dosis minima de 2 mg/kg de milbemicina con 5 mg de prazicuantel con una efectividad de 100% contra Echinococcus multiloculares protoscoleces, sin reacciones adversas

#### PRAZICUANTEL CON EMODEPSIDE SPOT ON

Formulación contra Ancylostoma tubaeforme en gatos. Contiene 2.14% de emodepsin y 8.58% de Prazicuantel con una efectividad >95%.

#### **EPSIPRANTEL**

Es una pyrazino-benzazepina que se presenta en forma de polvo poco soluble en agua. Es un cestida de administración oral similar a prazicuantel.

**MECANISMO DE ACCION:** Parece que afecta la capacidad del parásito para controlar el metabolismo del calcio precipitando una tetania en el parásito obligándolo a desprenderse de su punto de unión en el intestino. Altera la estructura del tegumento haciéndolo susceptible a la digestión por el huesped.

**USOS:** Para desalojar a Dipidilium caninum y a Taenia pisiformis en perros y Dipidilium caninum y a Taenia taeniaeformis en gatos.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorbe muy poco por vía oral y la mayor parte de una dosis oral se excreta en las heces.

**CONTRAINDICACIONES:** No usar en gatitos y cachorros menores de 7 semanas de edad.

**DOSIS:** PERROS 5.5 mg/kg oral una aplicación. GATOS 2.75 mg/kg oral una aplicación. No en menores de 7 semanas de edad.

#### **RESORANTEL**

Este compuesto se ha utilizado con éxito en bovinos y ovinos. Además de tener un buen espectro contra la mayoría de las tenias, resulta 90% efectivo en el tratamiento de trematodos del rumen, como es el caso de paramphistomum. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la degradación de la glucosa, por lo que la energía del parásito (ATP) disminuye drásticamente.

**DOSIS:** Vacas: 65 mg/kg por vía bucal. Oveja: 65 mg/kg por vía bucal

## **MONEPANTEL**

Conocido primero como AAD 1566 llamado también monepantel con indicación para uso en ovinos. Es activa por vía oral a una dosis de 2,5 mg/kg de peso vivo sobre la 4.ª fase larval y formas adultas de un amplio espectro de especies de nematodos gastrointestinales en las ovejas. Su eficacia también se probó sobre las existencias de nematodos multi resistentes a los otros medicamentos antihelmínticos. Posee buena tolerancia y una baja toxicidad para los mamíferos. El objetivo del monepantel es el receptor nicotínico a la acetilcolina de la subfamilia DEG-3. Esta familia de receptor es específica de los nematodos y explica la ausencia de toxicidad en el huésped. Ataca a **nematodos gastrointestinales** (*Chabertia*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Teladorsagia*=*Ostertagia*, *Trichostrongylus*) y eficaz, tanto contra adultos como contra los estadios inmaduros, **incluidas cepas resistentes** a los benzimidazoles, imidazotiazoles (levamisol) y lactonas macrocíclicas, las clases químicas nematocidas principales.

A la dosis terapéutica utilizada contra dichos nematodos, el monepantel **NO ES EFICAZ** contra otros helmintos cestodos (tenias) o trematodos (*Fasciola*), ni contra insectos o ácaros. Por vía oral, los niveles máximos en sangre se alcanzan a las 24 horas tras la administración, disminuyen lentamente al mismo tiempo que aparece en tejidos periféricos, sobre todo en grasa. En ovinos tiene un **tiempo de espera** de 7 días para carne, y la leche de animales tratados destinada al consumo humano debe desecharse durante 35 días, es decir, no debe usarse en ovinos lecheros en lactación.

## **OXAMNIQUINE** (Vansil)

Es un derivado tetrahidroquinolina útil como medicamento alternativo al prazicuantel contra *Esquistosoma*. Se puede administrar por vía oral e intramuscular, prefiriéndose la vía oral. Parece que paraliza al parásito del tal manera que sus ventosas no siguen funcionando. Actúa en especial contra los vermes machos, se supone que tiene un efecto anticolinérgico aumentando la motilidad del parásito e inhibiendo la síntesis de nucleótidos. No afecta a las hembras los efectos que produce en estas son reversibles, y esto es por que ya no reciben efecto de los vermes machos Sus metabolitos se excretan en la orina tiñendola de color naranja hasta rojo oscuro. Se contraindica en preñes y en individuos con problemas de epilepsia.

Se usa en humanos, su uso en veterinaria requiere de mayor información.

## **BITIONOL** (Actamer, bitin)

Es un derivado fenólico prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol y agua, por lo mismo apenas se absorbe en el intestino. Su espectro es muy amplio, y por ello se le ha utilizado en el tratamiento de infestaciones por céstodos en perros, gatos, aves y rumiantes (*Moniezia*). es el medicamento de elección contra *Fasciola hepática* en el hombre y para el tratamiento de infestaciones pulmonares por el trematodo *Paragonimus westermanii*. es muy eficaz contra las formas adulta y juvenil de *fasciola hepática* en rumiantes.

El bitionol induce en el parásito una drástica disminución en el metabolismo glicolítico y oxidativo, especialmente a nivel de la oxidación de succinato. Se sabe también que promueve la peristalsis del animal y actúa como tenífugo. Su toxicidad es casi nula. Se tienen informes de dosis hasta 30 veces mayores sin observarse ningún efecto colateral. Por tanto, se puede repetir la dosis a la semana si se considera necesario.

**DOSES:** En perros, gatos, aves y rumiantes: 200 mg/6kg por vía bucal una toma. Pollos: 200 mg/kg dos veces en una semana, por vía bucal, una toma. Pavos: 400 a 600 mg/kg por vía bucal, una toma.

## NICLOSAMIDA

Este antihelmíntico es estructuralmente similar al diclorofen. Su nombre químico es 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida. Es un polvo color crema inodoro e insípido, ligeramente soluble en agua. Inhibe el metabolismo anaeróbico esencial para las tenias; parece que interfiere con la síntesis del ATP; inhibe la captación de glucosa por el parásito. Es útil contra tenias como *Taenias saginata*, *D. latum*, *T. solium*, *E. vermicularis*, *T. pisciformis* del perro; *T. taeniformis* del gato; *Moniezia* de rumiantes y *Raillietina* de las aves. también ataca a formas inmaduras de *Paramphistomum*. El cuello y escolex del parásito se pueden desintegrar y no se observan en las heces.

La niclosamida no se absorbe en el intestino por lo que su toxicidad es nula. Existe mucha controversia en la actualidad en relación con las posibilidades de autoinfección. Algunos médicos recomiendan un purgante una o dos horas después de administrar niclosamida, para evitar la posibilidad de autoinfección. Se debe almacenar la niclosamida en frascos herméticos y protegidos de la luz.

**DOSES:** Vacas: 50 a 70 mg/kg. Ovejas y cabras: 75 a 100 mg/kg. Perros y gatos: 100 a 175 mg/kg.

**PRECAUCIONES :** No medicar animales en lactación. No en casos de atonía intestinal asimismo contraindicado en casos de diarrea aguda. Produce heces blancuzcas. Se puede utilizar en cachorros y gatitos pequeños. Se usa con seguridad en casos de animales preñados. Una desventaja consiste en que su efecto no siempre es satisfactorio contra *Dipidilium*.

## NICLOSAMIDA COMO ANTICANCERÍGENO

RESUMEN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE NICLOSAMIDA SOBRE DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER doi: [10.1016/j.cellsig.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.04.001) En este doi se pueden consultar las referencias

Cancer	Mecanismo de accion	Referencia
Carcinoma Adrenocortical	Control decreciente receptores $\beta$ -catenin Desacoplamiento Mitocondrial	[9]
Cancer de mamaa	Degradación de Wnt co-receptor LRP6 Degradación de la vía IL-6-JAK1-STAT3	[11], [12], [13], [14], [15], [16]

Cancer	Mecanismo de acción	Referencia
	Inhibición de la vía Akt, ERK, y de Src	
	Inhibición de señales mTORC1	
Cancer de colon	Inhibición de las vías Frizzled1, Dvl2, Wnt/ $\beta$ -catenin	[23], [24], [25], [26]
	Inhibición de la expresión S100A4	
	Inhibición de las señales Notch	
Glioma	Inhibición de señales Wnt, Notch, mTOR, and NF- $\kappa$ B	[29]
Cabeza y cuello	Inhibición de señales STAT3	[31]
Leucemia	Inhibición de señales Notch y vías NF-kappaB	[33], [34], [35]
	Inducción de especies de inducción de oxígeno reactivas (ROS)	
	Control decreciente de receptores FOXM1/ $\beta$ -catenin	
Cancer de pulmón	Inhibición de las vías de señales de STAT3/Bcl2/Bcl-XL	[37], [38], [39]
	ROS y activación de c-Jun en combinación con radiación ionizante	
Osteosarcoma	Inhibición de la expresión de c-Fos, c-Jun, E2F1, y c-Myc	[41]
Cancer de ovario	Inhibición de Wnt/ $\beta$ -catenin	[42], [43], [44], [45]
	Alteración de vías metabólicas	
Cancer de Prostata	Control decreciente de receptores de proteína AR-V7	[50], [51], [52]
	Inhibición de las vías IL6-Stat3-AR	
	Inducción de una acidificación Intracelular	
Carcinoma de Células renales	Inhibición de las señales Wnt/ $\beta$ -catenin	[55]

## NICLOSAMIDA COMO ANTIBACTERIANO

Posee efecto anti-*H. pylori* interfiere con fuerza motiva de los protones de *H. pylori*.  
[doi.org/10.1038/s41598-018-22037-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22037-x)

Niclosamide y tuberculosis

Niclosamide y anthrax

Niclosamide y *Pseudomonas aeruginosa*

Niclosamide *Staphylococcus aureus*

### **NICLOSAMIDA CONTRA INFECCIONES VIRALES**

La niclosamida inhibe la replicación del SARS-CoV y protege a las células Vero E6 de los efectos citopáticos después de la infección viral.

Produce una inhibición de poca magnitud a nivel micromolar sobre los virus humano pH dependientes y contra el virus de la influenza.

La niclosamida combinada con PF-03491390, que es un inhibidor no selectivo (pan-caspase) de la actividad de la caspasa, además aumentó la protección de los progenitores neurales humanos y de los astrocitos contra muerte celular inducida por ZIK V.

Para explicar estos efectos se propone que la acción de la niclosamida sobre los protonoforos y su habilidad como acarreador de protones <sup>(70, 13)</sup>, permite proponer a la niclosamida como terapia antiviral dirigida al huésped.

### **EFFECTO DE LA NICLOSAMIDA EN SÍNDROMES METABOLICOS**

Niclosamida y Tipo 2 diabetes mellitus

Niclosamida y enfermedad de hígado graso no alcohólico

Niclosamida y constricción arterial

Niclosamida y endometriosis

Niclosamida y dolor neuropático

Niclosamida y artritis reumatoide

Niclosamida y implante Esclerodermatoso-versus-enfermedad del huésped

Niclosamide y esclerosis sistémica

---

### **ANTINEMATODICOS**

Muchos son los que existen viejos y muy nuevos se hará un esfuerzo por informar sobre los más importantes, si alguno falta no dudes en consultarme (vfuentes@cualtos.udg.mx).

Entre los antinematódicos podemos nombrar los siguientes:

Sulfato de cobre    Lucantone    Glicarsamato sódico, Derivados de antimonio  
Tetramizol\*\*    Piperazina y sales varias    Butamizol\*\*    Tetrato de antimonio-Bario,  
Estibofen,    Pirantel,    Estibofen,    Tetracloroetileno,    Morantel,    Yoduro de  
ditiazanina,    Tiabendazol,    Ptalofina,    Parbendazol,    Tiofanato,    Cambendazol\*,

Febantel, Glicorbiazol, Mebendazol\*, Coumafox, Tolueno, Oxibendazol\*, Haloxon, N-Butil cloruro, Flubendazol\*, Naftalofos, Disofenol, Ivermectinas, Crufomate, Fenotiazina, Albendazol\*, Diclorvos, Niridazol, Tenium closilato, Metrifonate, Nitroscanate, Dietilcarbamacina, Aceite de Quenopodio, Ciacetazida, Befenio hidroxinaftoato, Levamisol\*\*,

\*Derivados benzimidazolicos, \*\*Derivados imidazotiazolicos

## ANTINEMATÓDICOS (cuadro general)

### Grupos químicos, Miembros, Recomendaciones Generales

Grupo	Medicamentos	Recomendaciones Generales
Endectocidas Macrólidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ivermectina</b>, Animal: Eqvalan<sup>R</sup>, Heartgard 30<sup>R</sup>, and Ivomec<sup>R</sup>; Human: Mectizan<sup>R</sup></li> <li>• <b>Milbemycin Oxime</b>, Interceptor<sup>R</sup></li> <li>• Moxidectin, Cydectin<sup>R</sup></li> <li>• Doramectin</li> <li>• Abamectin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectro muy amplio: nematodos &amp; artropodos</li> <li>• Filarias, e.g., larvas de <i>Dirofilaria immitis</i></li> <li>• Parasitos gastrointestinales</li> <li>• Parásitos pulmonares</li> <li>• Piel, Onchocerca,, rozaduras, piojos, acaros</li> </ul>
Benzimidazoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tiabendazole</b></li> <li>• <b>Albendazole</b></li> <li>• <b>Fenbendazole</b></li> <li>• <b>Mebendazole</b></li> <li>• <b>Oxibendazole</b></li> <li>• <b>Triclabendazol</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectro amplio contra nemátodos</li> <li>• Albendazole -- trematodos (como <i>Fasciola hepatica</i>), protozoarios (como, <i>Giardia spp.</i>)</li> <li>• Mebendazole -- nemátodos, céstodos, protozoarios</li> </ul>
Probenzimidazoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Febantel</b>, Rintal<sup>R</sup> transformado en febendazole y oxfendazole</li> <li>• Netobimin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprobado en gatos, caballos, perros, rumiantes, marranos, algunos animals de trabajo</li> <li>• Amplio espectro</li> <li>• Combinado con otros medicamentos para perros y gatos</li> <li>1. Feb. + praziquantel -- Vercom Pasta</li> <li>2. Feb. + praziquantel &amp; pyrantel pamoate -- Drontal Plus<sup>R</sup></li> </ul>
Imidazotiazoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Levamisole</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectro amplio</li> <li>• Nematodos, Gastrointestinales y pulmonares</li> <li>• <i>D. immitis</i> microfilariae</li> </ul>
Pyrimidines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pyrantel</b> pamoate, Combantrin<sup>R</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pyrantel: perros, caballos, y marranos contra ascaridos,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pyrantel tartrate, ganchudos, y strongylos</li> <li>Banminth<sup>R</sup>, Nemex<sup>R</sup>, • Morantel: En bovinos contra</li> <li>Strongid-T<sup>R</sup>, Strongid<sup>R</sup> Haemonchus, Ostertagia,</li> <li>• Morantel tartrate, Trichostrongylus, Cooperia,</li> <li>Rumantel<sup>R</sup>, Nematel<sup>R</sup>, Nematodirus, y</li> <li>Strongid<sup>R</sup> Oesophagostomum.</li> <li>• Tartratos: rápidamente absorbidos</li> <li>• Pamoato: absorción lenta, irregular.</li> </ul>
Piperazinas sustituidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Piperazine</b></li> <li>• <b>Dietilcarbaminacitrato</b> (DEC) Caracide<sup>R</sup>, Hetrazan<sup>R</sup>, etc.</li> <li>• DEC: <i>D. immitis</i> larvas</li> <li>• PIP: Ascarids muy sensibles</li> </ul>
Organofosfato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diclorvos</b>, Task<sup>R</sup>, • Oestrus</li> <li>Atgard-V<sup>R</sup> • Ascaridos</li> <li>• <b>Triclorfon</b> • Cestodos</li> <li>• Coumaphos • Insectos y arácnidos.</li> <li>• Crufomate</li> <li>• Haloxon</li> </ul>
Arsenicales trivalentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tiacetarsamida sódica</b>, (Caparsolate sódico), Filaramide<sup>R</sup>, Arsenamide<sup>R</sup></li> <li>• <b>Melarsomine</b>, Immiticide<sup>R</sup></li> <li>• Adultos de <i>D. immitis</i></li> </ul>

<sup>1</sup>Nota: Algunas recomendaciones no son iguales para todos los del grupo.

### ANTINEMATÓDICOS Grupos químicos y mecanismos de acción.

Grupo/medicamento	Mecanismo de acción	Efecto en el parásito
-------------------	---------------------	-----------------------

Endectocidas		Parálisis
--------------	--	-----------

Macrólidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abren los canales de cloro en los invertebrados</li> <li>• Conjugan con canales GLUTAMATO-compuerta</li> <li>• Fijan cerca de los sitios de GABA-compuerta con posibilidad de potenciarlos</li> <li>• 50% del efecto antagonizado con picrotoxina, un GABA antagonista activo en el canal de cloro</li> <li>• En Nematodos: interneuronas y motoneuronas excitadoras</li> <li>• Artropodos: Punto de unión mioneural</li> </ul>	
------------	--	--



- Mamíferos: transmisión mediada por GABA en el SNC
  - TODOS: La corriente de cloro provoca hiperpolarización
  - ANTERIOR:
    - Aumentan liberación de GABA de las neuronas
    - Potenciación del GABA
- Benzimidazoles**
- No muy bien definida
  - La importancia relativa de cada uno depende del derivado
  - Degeneración de microtubulos
  - Inhiben transporte y absorción de glucosa
  - Interfiere con producción de energía
  - Inhiben fumarato reductasa
  - Desnutrición del parásito- procesos energéticos
  - Ovicida
  - Citoplásmico microtúbulos desaparecen en células tegumentarias y células intestinales.
  - Procesos secretores, como: Fallo del Aparato de Golgi y en liberación de acetilcolina.
  - La función Microtubular puede ser común a todos estos procesos.
- Probenzimidazoles**
- Igual que benzimidazoles
  - Igual que Benzimidazoles
- Imidazotiazoles**
- Concentraciones típicas: Estimulación nicotínica de ganglios y del SNC
  - Concentraciones mas altas: interfieren con fumarato reductasa y succinato oxidasa de los nematodos
  - Inmunestimulante – recomendado solo en humanos
  - Parálisis
  - Parasitos posible expulsados vivos
- Pirimidinas, como, pirantel**
- Acción Nicotínica en union neuromuscular
  - Agentes bloqueadores neuromusculares depolarizantes
  - Contratan con piperazina-- antagonista?(!)
  - Desarrollan parálisis espástica de manera lenta
- Piperazinas sustituidas**
- Hiperpolarización de la membrana muscular
  - Parálisis flácida
- Organofosfatos**
- Inactivación irreversible de la Acetilcolinesterasa, aumenta ACh en sus puntos de liberación
  - Parálisis espástica

- También inhibe a otras cholinesterasas
- Sulfhidrilos reaccionantes
- Reaccionan con moléculas con -SH para formar uniones covalentes
- El sistema Piruvato dehidrogenasa reacciona antes es especialmente sensible
- Privan de energía al parásito
- Otras ramificaciones
- El sistema Piruvato dehidrogenasa reacciona antes con grupos -SH
- Mata adultos

Arsenicales  
trivalentes

### **SULFATO DE COBRE**

El sulfato de cobre o sulfato cúprico se encuentra en forma de prismas azules o como polvo azul cristalino. Se le da el nombre de vitriolo o piedra azul. Contiene no menos de 98.5% y no más de 101.5% de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

En solución posee un efecto astringente en las mucosas, y concentrado es corrosivo. Cuando se ingiere en grandes cantidades irrita el estómago e intestino, además de provocar vómito. Por esta razón se ha usado como emético en perros, cerdos y gatos. Combinado con fierro se usa para tratar las anemias microcíticas, en especial, la de los lechones. Para evitar diarrea por exceso de molibdeno en el pasto, se administra un suplemento alimenticio que contiene 4 g de sulfato de cobre por kg. y se raciona 0.5 kg a vacas y 0.5 kg a terneras. Es útil en casos de falta de cobre. La deficiencia de cobre se evita en el cordero si a la oveja se le receta cobre suplementario durante la preñez y se le da acceso a barras de sal con no menos de 0.3% de sulfato de cobre o un toma a las ocho semanas, repetida a las cuatro semanas antes del parto. También se usa para cerrar la canaladura esofágica y como antídoto para el envenenamiento con fósforo.

En solución al 1%, el sulfato de cobre se usa como antihelmíntico para rumiantes infestados con *Trichostrongylus*, especialmente contra *Haemonchus contortus*. También es útil contra *Moniezia* en ovejas. Sin embargo, como antiparasitario, el  $\text{CuSO}_4$  es más efectivo en ovejas combinado con sulfato de nicotina.

En pastos muy infestados se medica cada dos o tres semanas de manera continua, y debe evitarse medicar a animales muy débiles.

Es también útil como antiséptico y cáustico, ya sea en solución concentrada o en forma sólida; para curar úlceras, estomatitis ulcerosa y pezuñas podridas. En este último caso (causado por *Fusiformis necroforus*), se hacen baños lavapatas que contengan soluciones al 5 a 10 % de sulfato de cobre, de acuerdo con la gravedad de la infección. Para evitar cojeras en las ovejas después del baño por inmersión se les sumergen las patas en una solución con dicofane o hexacloruro de benzeno, y sulfato de cobre como bacteriostático al 0.03%.

El sulfato de cobre sólido se utiliza para quemar la verrugas y al 1 a 2% para atacar micosis cutáneas. Para evitar la proliferación de algas en los almacenes de agua, se puede usar de 0.5 a 1 ppm.

A una concentración de 5 ppm mata al caracol intermediario de la *Fasciola* y al esquistosoma. En áreas de pastoreo muy afectadas con caracol, se mezcla una parte de sulfato de cobre con cuatro partes de arena fina y se esparce a razón de 40 kg por hectárea, dos aplicaciones por año. Se debe efectuar una aplicación cuando el caracol se está reproduciendo al máximo. Los síntomas de intoxicación

aguda por sulfato de cobre son sed intensa, dolor abdominal agudo, vómito, diarrea y gastroenteritis aguda. La intoxicación crónica produce anorexia, emaciación, debilidad, ictericia y hematuria.

**DOSIS:** Como antihelmíntico en vacas, 1 a 5 gamos. Ovejas y cabras: 0.25 a 1 gramo.

### **DERIVADO DE ANTIMONIO**

Inhiben la enzima fosfofructoquinasa en los parásitos. Son útiles contra *Schistosoma* (antimoniales trivalentes) o leishmaniasis (antimoniales pentavalentes). En veterinaria se ha usado el tartrato de antimonio o bario, pero existen varias sales de uso humano, como los antimoniales pentavalentes, estibogluconato sódico, antimonio N-metil glutamina y los trivalentes estibocaptato y el tartrato de antimonio.

### **TARTRATO DE ANTIMONIO-BARIO**

Se prepara con sólo mezclar soluciones acuosas de antimonio, potasio, tartrato u cloruro de bario. Es ligeramente soluble en agua y alcohol; los ácidos minerales y los álcalis lo descomponen. El tartrato de antimonio y bario se utilizan contra *Syngamus trachea*, y es directamente letal contra el parásito. A las aves afectadas se les medica en una caja en la cual se insulfa el medicamento en forma de polvo fino para que lo inhalen. Se usan cajas de 2 m<sup>3</sup> y se aplican unos 30 g para unas 50 aves. Se suspende el polvo en el aire con un ventilador o ladeando la caja para que las aves aleteen y causen que se desplace el aire.

### **ESTIBOFEN**

Antimonio bis (pirocatecol-2,4-disulfanato sódico).

Uno de los derivados del antimonio, muy efectivo contra la esquistosomiasis.

### **TETRACLOROETILENO** (percloroetileno)

Se ha usado contra *Ancylostoma* y *Uncinaria* en el perro y el gato. En el caballo y el cerdo para atacar ascáridos. También es efectivo contra *Toxascaris* y *Toxocara* del perro y el gato. Contra ascáridos es menos efectivo que la piperacina. Se contraindica su uso en animales preñados y en presencia de enfermedades febriles renales, hepáticas o respiratorias. Además se tienen informes de que produce impacción cuando el animal padece infestaciones por gusanos planos.

En pequeñas especies se administra en cápsulas de gelatina, cuidando de no romperlas durante el proceso de administración, por el peligro de que el animal inhale el tricloroetileno y le induzca anestesia. Si se produce anestesia, el animal deber mantenerse aireado mientras se elimina el anestésico (de corta duración). Es menos tóxico que el tetracloruro de carbono, y a dosis terapéutica es raro que produzca daño hepático.

**DOSIS ORAL:** Caballos: 15 a 25 ml. Bovinos: 15 a 30 ml. Ovejas: 2.5 a 5 ml. Cerdos: 2.5 a 20 ml. Perros: 1 a 5 ml. Gatos: 0.2 a 0.5 ml.

### **YODURO DE DITIAZANINA** (dithiazanine iodide, dizon)

Esta es una anilina derivada de la cianina. Es un polvo violeta azul fuerte. Se usa contra las microfilarias del perro, pero además es activo contra ascáridos,

gusanos ganchudos y de cabeza de alfiler. Sin embargo se prefiere al diclorvos para atacar al *Ancylostoma* y al cabeza de alfiler. Esto indica que la ditiazanina es útil en el tratamiento de la filariasis. El medicamento produce una pérdida de movilidad en las microfilarias, las cuales son entocoes fagocitadas rápidamente. Esta anilina no se absorbe del todo bien por el intestino y en consecuencia tiñe las heces de verde-azul o púrpura. Produce diarrea y vómito a dosis de 7 a 11 miligramos por kilogramo, pero se pierden estos efectos si se divide la dosis dando la mitad en la mañana y la otra mitad en la tarde durante siete días seguidos. Si persisten los efectos secundarios, se procede a administrar 3 mg/kg dos veces al día con los alimentos; a los siete días se observa la sangre en busca de filarias, y si el resultado es positivo, se aumenta la dosis a 11 mg/kg hasta obtener un resultado negativo por no más de 10 días. Si al final de este tiempo el resultado es negativo, se procede a un tratamiento preventivo con dietilcarbamazina y se revisa la presencia de filarias en la sangre a los tres y seis meses después del tratamiento con ditiazanina. En zonas altamente endémicas se administran de 2 a 3 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día por dos días cada seis meses.

#### **FTALOFINA** (Phtalofyne, whipside)

Es el éster del ácido ptálico con el nombre químico de 1-etil-1-metil-2propinil hidrógeno ptalato. Es un álcali muy inestable y poco o nada soluble en agua. Cuando se combina con el sodio la sal resultante es muy hidrosoluble. Este compuesto se administra por vías bucal e intravenosa. El vómito es uno de sus efectos colaterales indeseables, los cuales disminuyen de manera considerable cuando se da al animal una ración ligera de alimento una hora antes de talofina; se repite el tratamiento a las cinco o seis horas. Otros efectos colaterales posibles incluyen un estado de ataxia e incluso paro respiratorio. Es específico contra *Tricuris vulpis* en el perro, al cual se prefiere medicar previo ayuno de 24 horas excepto en presencia de vómitos estimulados como reacción secundaria al medicamento. Se usa la dosis intravenosa cuando es imposible o inaceptable la vía bucal. Los parásitos son expulsados en unos días, periodo en que las heces poseen un olor bastante desagradable y que se puede combatir administrando clorofil.

DOSIS: En perros, 200 mg/kg por vía bucal y 250 mg/kg por vía endovenosa.

#### **GLYCOBIARSOL**

El glicolilarsanilato de bismuto (glycobiarsol) se utiliza contra *Trichuriis* al igual que la talofina, pero sin necesidad de ayuno previo.

Para evitar el vómito se mezcla en el alimento, sobre todo en perros muy jóvenes (menores de un año) o muy viejos a los que se les administra la mitad de la dosis recomendada durante diez días seguidos.

DOSIS: 270 mg/kg diariamente, por cinco días seguidos; repetir a la dos o cuatro semanas.

#### **TOLUENO**

Esta resina deriva del carbón; posee un buen espectro en perros y gatos. Ataca a ascáridos y *Ancylostoma* en dosis de 0.2 ml/kg; sin embargo es bastante tóxico, aunque los problemas de toxicidad a dosis terapéutica son raros, excepto la

presentación ocasional de vómito. En los animales muy jóvenes, más susceptibles al efecto tóxico, dicho efecto se abate considerablemente cuando se combina con n-butil cloruro y aumenta a su vez su acción (sinergismo) contra ancilostomas y ascáridos.

También se le combina con el diclorofen para ampliar su margen terapéutico y atacar nematodos y cestodos. El tolueno se administra en cápsulas de gelatina para evitar la irritación de las mucosas bucales. En general se aconseja evitar en lo posible su uso.

### **N-BUTIL-CLORURO (L-CLOROBUTANO)**

Es un antinematódico con efectividad variable contra ascáridos del perro y útil para el tratamiento de la ancilostomiasis.

DOSIS: Perros: de menos de 2« kg= 1 ml; de 2« a 4« = 2 ml.

4.5 a 9 kg = 3 ml; de 9 a 18 kg = 4 ml; más de 18 kg = 5 ml. Debe administrarse en cápsulas de gelatina.

### **DISOFENOL (DNP, ancylol, singamix)**

Es un medicamento útil contra la ancilostomiasis del perro y del gato. Su nombre químico de 2,6-diyodo-4-dinitrofenol. La presentación comercial debe tener 45 mg de disofenol por mililitro de solución en un vehículo a base de agua y polietilenglicol para su administración exclusivamente subcutánea en el perro y el gato, y bucal para el pavipollo. Se distribuye con rapidez en el organismo después de su administración subcutánea; no se requiere periodo de ayuno en su uso; una dosis subcutánea es suficiente contra ancilostoma, espirocerca y uncinaria del perro y el gato, ataca a parásitos adultos. No ataca a la fase histotrofica. Tal parece que los parásitos son afectados por el disofenol una vez que empiezan a consumir sangre cargada con disofenol. No ataca a Syngamus trachea administrándolo en el alimento por cinco días, o en dosis única bucal.

En el perro y el gato posee la ventaja de que es posible medicar a los cachorros y gatitos mamones. Sin embargo, su mayor desventaja es que puede producir opacidad del cristalino, aunque se ha visto en ocasiones que esta opacidad es regresiva. No está contraindicado en estado de preñez y es el indicado en medicación de urgencia en animales muy infectados. Procúrese medicar a los animales de manera exacta para evitar toxicidad. Los signos tóxicos incluyen: aumento del metabolismo basal, taquicardia, polipnea, hipertermia e incluso la muerte. No se repita la dosis dentro de 21 días porque tiende a acumularse y puede precipitar síntomas de toxicidad. En caso de que los síntomas de toxicidad se hagan aparentes procedase a bajar la temperatura con métodos físicos. Adminístrese oxígeno.

DOSIS: Perro y gato: 10 mg/kg ó 0.22 ml/kg de la solución al 4.5%, subcutánea. Pavipollos: 8 mg/kg día en el alimento por cinco días, o una dosis bucal única de 8 mg/kg.

### **FENOTIAZINA**

Es uno de los primeros antihelmínticos con el nombre químico de tiodifenilamina. Es un polvo amarillo-verdoso pálido, insoluble en agua.

En rumiantes es muy efectiva contra *Haemonchus* y *Oesophagostomum*. Contra *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Bunostomum* posee una efectividad de 75% y es un 50% efectivo contra *Cooperia*, *Nematodirus* y *Trichostrongylus*.

Ataca larvas inmaduras de *Haemonchus* pero es ineficaz contra trematodos y platelmintos<sup>34</sup>.

En el caballo es muy efectiva contra *Xyathostomum*, *Triodontoforus*, *Gyalocephalus* y *Oesophagodontus*. Los estróngilos son susceptibles en proporción a la dosis utilizada. La dosis efectiva es 0.66 a 1 g/10 kg. No ataca a ascáridos equinos ni gastrófilos<sup>31</sup>.

En aves es muy efectiva contra *Heterakis gallinarum*, pero es poco efectiva contra parásitos de las aves. Su mecanismo de acción presenta alguna dificultad para explicarse porque parece que los parásitos asimilan rápidamente el medicamento y en éstos se desequilibran los procesos enzimáticos desequilibrando los procesos energéticos anaerobios. Se ha mostrado como ovicida cuando se administra a rumiantes lo que permite utilizarse en el alimento como medicación continua para bovinos en engorda intensiva.

**TOXICIDAD. EL PERRO Y EL GATO SON MUY SUSCEPTIBLES AL EFECTO TÓXICO DE LA FENOTIAZINA Y NO SE DEBE USAR EN ESTAS ESPECIES.**

Las ovejas, las cabras y las aves son muy resistentes, aunque se debe mencionar que puede provocar abortos en hatos ovinos desparasitados con fenotiazina al final de la gestación.

El caballo, el cerdo y la vaca son también sensibles al efecto tóxico de la fenotiazina.

No medicar a animales débiles o enfermos. En caballos debilitados una dosis de 28 a 30 gramos puede causar la muerte. Los síntomas en el equino afectado por sobredosis son: letargia, debilidad, anorexia y hemoglobinuria. Además de que puede producir hemólisis de los glóbulos rojos en el caballo.

El tratamiento se efectúa a base de transfusiones de sangre acompañadas de un purgante oleoso o salino. La toxicidad en animales muy parasitados disminuye con sólo administrar dosis pequeñas de modo intermitente.

Como reacción secundaria a la fenotiazina se ha observado fotosensibilización en ovejas, cabras y aves pero especialmente en terneras. Este problema se debe al sulfóxido de fenotiazina que se difunde hacia el humor acuoso y causa el problema de sensibilización. En los animales medicados con fenotiazina, la orina y la leche se pueden colorear de rosa. Parece que puede afectar los niveles sanguíneos de algunas hormonas como la prolactina<sup>27</sup>.

**DOSIFICACION EN LAS DIFERENTES ESPECIES ANIMALES DOMESTICAS**

Ovejas y cabras de más de 30 kg: 25 a 30 gramos. Dosis única, de 10 a 20 kg: 12 gramos. Dosis única

Bovinos: 1 gramo/10 kg no más de 80 gramos ni menos de 10. Dosis única

Equinos: 3 gramos /50 kg para estróngilos pequeños. 5 gramos /50 kg para estróngilos grandes. Adminístrese la dosis en dos tomas cada 24 horas.

Aves: medio gramo cada una. Pavos: medio gramo cada uno.

**TRATAMIENTO PROFILACTICO PROLONGADO**

Oveja y cabra: 0.25 a 0.5 gramos cada uno/día/8 días.

Bovinos: medio gramo a cinco gramos (0.5 g/50 kg)/día/8 días.

Equinos adultos: 2 a 5 gramos/día/3 a 5 días.

Potros: 1 g cada uno 3 a 5 días.

### **NIRIDAZOL**

Es un derivado de la nitrotiazina y es moderadamente útil contra esquistosoma en el cual induce el desdoblamiento del glucógeno almacenado por el parásito, sin afectar el glucógeno del huésped. provoca estancamiento en el desarrollo del cascarón en los parásitos hembra e inhibe la espermatogénesis en los machos. También afecta la espermatogénesis en los animales.

En el humano se utiliza como opción contra dirofilariasis sobre todo en el niño; lo cual implica la posibilidad de su uso contra la dirofilariasis del perro y del gato.

Se absorbe por vía bucal y es rápidamente metabolizado por el hígado. Sus metabolitos son excretados por vía renal, lo que produce una coloración café, en la orina. En algunos estudios experimentales con líquidos provenientes de humanos y ratones se observó que el niridazol es mutagénico en pequeñas dosis contra algunas bacterias, lo que lo hace peligroso cuando se administra a animales preñados

Es moderadamente útil contra *Schistosoma mansoni* y *Haematobium*.

El niridazol ha mostrado cierta actividad contra las amibiasis hepáticas después de su administración oral y su eficacia a este respecto es similar al de la emetina

### **LUCANTONE**

Antihelmíntico del grupo de la tioxantona, útil contra *Schistosoma mansoni* y *Haematobium* que afecta el metabolismo del DNA. Una dosis baja evita la postura del parásito, y una dosis elevada los mata. Parece que reacciona con la nucleoproteína del parásito inhibiendo la mitosis. Se absorbe bien por el intestino y es metabolizado por el hígado. Sus metabolitos son antihelmínticos activos. Puede producir efectos secundarios entre los que se incluyen anorexia, náusea, vómito, vértigo, temblor y en dosis altas puede inducir convulsiones. Puede existir una toxicidad crónica provocando degeneración renal y hepática. Se usa en humanos en dosis de 15 mg/kg/día por 7 a 20 días.

### **COLORHIDRATO DE TETRAMIZOL**

Útil contra infecciones gastrointestinales por nematodos y contra gusanos pulmonares en rumiantes y cerdos. En rumiantes es efectivo contra las formas inmaduras de *Bunostomum*, *Cabertia*, *Cooperia*, *Dictyocaulus*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia* y *Trichostrongylus*.

En cerdos es efectivo contra ascidos, hiostróngilos, metastróngilos y *Oesophagostomum*.

Produce un efecto depolarizante muscular en los parásitos, además de poseer capacidad de inhibir la colinesterasa. Se ha observado también que inhibe la enzima fumarato reductasa.

**DOSIS:** Por lo general basta una dosis, pero si los pastos están muy contaminados o la infestación es muy grave y la reinfestación un hecho, se debe entonces medicar a intervalos de dos a tres semanas. Se puede usar también de manera profiláctica. En ovejas es recomendable medicar cuatro semanas antes y después del parto y repetir al destete. A los cerdos jóvenes se les debe medicar al

destete y cuando alcanzan los 50 kg. A las marranas se les medica el día del servicio y a las dos o tres semanas antes del parto.

Los animales para carne deben ser sacrificados siete días después de la última medicación, y en las vacas lecheras se retira la leche del consumo durante 24 horas.

El tetramisol se usa poco porque posee muy marcados efectos tóxicos de tipo colinérgico. Por esta razón no se presenta para su venta.

Dosis: Bovinos : 15 mg/kg no más de 4.5 g. Ovejas, cabras y cerdos: 15 mg/kg.

## **LEVAMISOL**

Este medicamento es muy útil y eficaz contra nematodos entéricos y pulmonares; posee la ventaja de administrarse por vía subcutánea. El levamisol es el levoisómero del dl-tetramisol. Es un imidazotiasol. La parte activa de la mezcla racémica del dl-tetramisol es el l-isómero llamado levamisol el cual es el medicamento aceptado. Viene en dos sales: clorhidrato y fosfato. La primera se aplica por vía bucal y parenteral porque es muy soluble; la segunda, por la vía parenteral.

**MECANISMO DE ACCIÓN.** El levamisol estimula los ganglios simpáticos y parasimpáticos del parásito: paralizándolo y permitiendo su expulsión este efecto se considera como nicotínico. Inhibe el metabolismo de los carbohidratos bloqueando la reducción del fumarato y la oxidación del succinato.

**FARMACOCINÉTICA:** En la rata se absorbe rápido por la vía bucal y se excreta un 40% en la orina, en un periodo de 12 horas; otro 8% es lentamente eliminado en la orina durante ocho días. También se absorbe al través de la piel sobre todo con la ayuda del DOMOSO. Se distribuye por todo el organismo, se metaboliza en el hígado y solo un 6% se excreta en la orina sin cambio. La vida media en vacas es de 4 a 6 horas; en perros es de 1.8 a 4 horas y en porcinos es de 3.5 a 8 horas.

**USOS:** Se considera que el levamisol posee un alto poder contra la microfilaria (*Dirofilaria immitis*). Se usa en perros a una dosis de 10 mg/kg, 2 veces al día por 14 días, se presenta un mínimo de efectos colaterales. Sin embargo produce efectos adversos que pueden inclusive causar la muerte del perro medicado con descuido<sup>43</sup>.

**DOSIS:** En rumiantes: 15 mg/kg; en vacas, no más de 4.5 g. Por vía subcutánea o bucal 8 mg/kg en rumiantes y cerdos. Aunque NO se recomienda su uso en caballos, algunos informes indican que la dosis de 7.5-10 mg/kg por vía bucal o intravenosa resulta útil contra *Parascaris equorum*, *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* y *Trichonema s.s.p.*; parece que de 70 a 80% de los caballos lo toleran; el resto presenta reacciones generales. Los síntomas generales incluyen sudación profusa y cólicos marcados que persisten cinco horas. En casos más graves ha habido muertes por hipersensibilidad al levamisol y el autor es testigo de por lo menos dos caballos cuarto de milla que murieron por el efecto del antiparasitario.

En gatos tampoco se usa levamisol. Sin embargo, existen datos que indican que se le puede utilizar contra *T. cati*, *Toxascara leonina* y *A. tubaeforme*, a dosis de 8 mg/kg por vía subcutánea o intramuscular, con un máximo de efectos colaterales. esta observación amerita un análisis detallado en experimentos posteriores.



Si se presenta vómito durante su uso en el perro, premedíquese con sulfato de atropina poco antes de dar el levamisol. El autor prefiere no recomendar el uso del levamisol en el perro y el caballo por que en algunos animales medicados ha sido testigo de muerte por sus efectos colinérgicos. Asimismo no se recomienda el uso del levamisol en vacas de preñez reciente debido a que los efectos colinérgicos que puede provocar el aborto.

**OTROS USOS:** Se ha observado que posee efectos antivirales y antiinflamatorios además de que estimula al sistema inmunológico del hombre y de los animales. Se ha utilizado para ayudar a restaurar la actividad de los mecanismos inmunocelulares (terapia antianérgica) con la administración conjunta de vitamina A y enzimas proteolíticas. La dosis de levamisol en el hombre con brucelosis es de 150 mg, dos días seguidos, cada semana, durante seis meses. Es posible que se presente fiebre o gripa a los pocos días de iniciado el tratamiento, o incluso una exacerbación de los síntomas de brucelosis. Los veterinarios con brucelosis que recibieron esta medicación quedaron libres de síntomas. En animales se ha intentado promover la inmunidad (particularmente celular) al administrar levamisol junto con vacunas. Los resultados son muy variables, aunque existen informes de éxitos obtenidos en numerosas especies. En vacas tratadas con levamisol se observó que sus crías tenían menos diarrea y el porcentaje de mortalidad era menor que en los becerros de madres no tratadas. El efecto estimulante inmunitario se logra con dosis muy bajas 0.5 a 1.0 mg/kg.

**CONTRAINDICACIONES:** Se contraindica en animales lactantes, en animales débiles o con afecciones hepáticas o renales. En bovinos estresados, recién castrados o descornados. No se use en caballos preferentemente. No se use en gatos ni perros.

**EFFECTOS ADVERSOS:** En vacas puede producir salivación, en la experiencia del autor las razas cebuinas son más sensibles a los efectos adversos del levamisol. En sobredosis los efectos que produce son parecidos a los que producen los organofosforados. Entre los síntomas observados se incluye hipersalivación, hiperestesia, irritabilidad, convulsiones clónicas, depresión del sistema nervioso central, disnea, defecación, micción y colapso. En aves de ornato como cacatuas, periquito australiano, minas, pericos, etc. 40 mg/kg son niveles de dosificación tóxica cuando se aplica por vía subcutánea.

**INTERACCIONES:** Cualquier medicamento que tenga efectos nicotínicos o de estimulación del SNC puede aumentar su potencial tóxico, no se debe combinar con pirantel, morante, dietilcarbamazina; medicamentos organofosforados inhibidores de la colinesterasa. Se ha reportado fatalidades cuando se usa el levamisol combinado con cloranfenicol, evitese este error.

Observaciones: En ganado cebuino se presenta una mayor sensibilidad del medicamento, después de la administración se observa incoordinación del tren posterior y en algunos casos recumbencia, esto último es peligroso para el animal.

**PIRANTEL**, tartrato de (trans-1, 4, 6-tetrahidro-1-metil-2) (2-dien-2`-ilvinil) pirimidina. Es un derivado de la imidazotiazolas por lo que tiene cierta relación química con el levamisol. Se prepara en forma de sales pamoato o tartrato, muy estables en forma sólida.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Es un bloqueador neuromuscular depolarizante. Produce efectos nicotínicos parecidos a los de la acetilcolina. Tiene efectos inhibidores sobre la colinesterasa. **FARMACOCINÉTICA:** La sal tartrato se absorbe rápido por vía bucal en el cerdo, el perro y la rata; su absorción es menor en rumiantes. La sal pamoato es menos soluble en agua y su absorción es menor, lo que permite que el producto activo llegue con mayor concentraciones a las partes terminales del sistema digestivo. El pirantel que es absorbido sistemáticamente es inactivado rápido por biotransformación. **USOS:** Este antihelmíntico se usa para prevenir y tratar las parasitosis por nemátodos en vacas y ovejas. Es activo contra *Chabertia*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, y *Trichostrongylus*. Se ha observado que mata las larvas cuando salen de los huevecillos dentro del tracto digestivo del huésped, de esta manera el pirantel disminuye el daño hepático y pulmonar por larvas migrantes. Se debe medicar al ganado en cuanto se observe la primera señal de diarrea. Una sola dosis es suficiente, pero si la infestación es muy intensa, hay que repetir el tratamiento cada cuatro semanas. En ovejas es recomendable medicar cuatro semanas antes y cuatro después del parto. A los corderos se les medica desde las cuatro a seis semanas de edad y, de ahí, cada cuatro semanas hasta diciembre (si nacen en marzo). Los animales para carne no deben ser sacrificados sino hasta 14 ó 16 días después del último tratamiento. Dosis siete veces mayores a la terapéutica produce ataxia en bovinos y ovinos. No se utilice en animales débiles por sus efectos nicotínicos. En caballos es poco activo contra *Habronema*, e ineficaz contra *Gastrophilus*. Pero es muy efectivo contra *Parascaris* y *Strongylus vulgaris*, *E. equinus* y *Probstomyria vivipara*. En dosis de 19,8 mg/kg ataca con 100% de efectividad a *Anoplocephala perfoliata*.

En perros es muy efectivo contra *Ancylostoma* y *Uncinaria*. Su uso en animales preñados y en pie de cría se ha observado bastante seguro, asimismo se observa buena seguridad cuando se utiliza en caballos de todas edades.

**INTERACCIONES:** Por su efecto sobre el parásito es antagonista de la piperazina porque esta última es hiperpolarizante. En animales de laboratorio produce parálisis neuromuscular total, por lo que se debe evitar su administración sistémica.

**DOSIS:** PERROS 5 mg/kg oral repitiendo en tres semanas. 15 mg/kg oral después de una comida ligera, en caso de ancilostoma repetir tratamiento a las dos semanas. Y después cada semana por 5 a 6 semanas, el tratamiento se inicia desde una semana de edad en el caso de que la perra halla perdido cachorros por anemia por ancilostomiasis.

BOVINOS 30 mg/kg. OVEJAS 25 a 50 mg/kg. CABALLOS 12.5 mg/kg sal tartrato y 6.6 mg/kg sal pamoato.

## **OXANTEL**

Este es un análogo m-oxifenol del pirantel y es más efectivo en dosis única contra las tricuriasis. No se absorbe por vía intestinal. Administrado junto con el pirantel se ayudan en su efecto antiparasitario.

Se combina con prazicuantel y pirantel y con mebendazol se produce un efecto sinérgico.

Oxantel

40.06 mg (equivalente a 111.8 mg de oxantel embonate)

Pyrantel 9.99 mg (equivalente to 28.8 mg de pirantel embonate)  
Praziquantel 10.00 mg  
Excipiente para una pastilla de 190 mg divisible

Con un espectro como sigue

Nematodos:

*Toxocara canis*  
*Toxascaris leonina*  
*Ancylostoma caninum*  
*Uncinaria stenocephala*  
*Trichuris vulpis*

Cestodos:

*Dipylidium caninum*  
*Taenia* spp  
*Echinococcus multilocularis*  
*Echinococcus granulosus*

Dosis en perros 10 mg/kg

### MORANTEL

Es el éster metílico análogo del pirantel, más activo que éste, y sus propiedades farmacológicas son muy similares<sup>13,45</sup>.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Produce una parálisis neuromuscular depolarizante. Produce efectos nicotínicos parecidos a los de la acetilcolina. En *Haemonchus* inhibe la fumarato reductasa. Su efecto antiparasitario se establece con más lentitud pero su efectividad es hasta 100 veces mayor que el del pirantel.

**FARMACOCINÉTICA:** Después de la administración oral se absorbe rápido en la parte anterior del abomaso y del intestino delgado, produciendo niveles pico en 4 a 6 horas después de su administración.

**CONTRAINDICACIONES:** No se utilice combinado con el pirantel o el levamisol.

**USOS:** Es muy eficaz contra larvas inmaduras de *Haemonchus*, *Ostertagia* y *Trichostrongylus*, *Cooperia* y *Hematodirus*. Es más seguro que el pirantel.

**DOSIS:** Ovejas: 10 a 2 mg/kg. Bovinos: 8.8 mg/kg.

### TIABENDAZOL

Este antiparasitario tiene efectos interesantes además de atacar a los parásitos se ha observado que posee efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. El tiabendazole deriva de la benzimidazola, a la cual también pertenecen el oxibendazol, cambendazol, febendazol, mebendazole y el parabendazol (**SON TERATOGÉNICOS**). **MECANISMO DE ACCIÓN:** Afecta a los parásitos al interferir con la enzima fumarato reductasa, pero el parásito puede desarrollar resistencia a este efecto, como es el caso de algunas cepas de *Haemonchus contortus* y otras. Al igual que todos los benzimidazólicos se une a la unidad beta de la tubulina para inhibir la formación de microtúbulos en los parásitos. **USOS:** Este antihelmíntico es de uso especial contra nemátodos, sobre todo de la familia Ascaroidea, *Stroglyoidea* y *Trichiniloidea*. En rumiantes es el antihelmíntico ideal contra nemátodos, especialmente en ovejas porque es ovicida y ayuda a disminuir la contaminación de los pastos. Es eficaz contra *Buniostomum*, *Cabertia*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Strongyloides* y *Trichostrongylus*. En equinos es útil contra estróngilos, oxiurus, y

ascáridos; en potrillos contra estrongiloides. Cuando los pastos están muy contaminados se debe repetir el tratamiento cada seis semanas, pero se evitará que los animales pastoreen en zonas contaminadas. A las ovejas se les tratará tres a cuatro semanas después del parto y a los corderos al destete.

DOSIS: Para el control general de los helmintos susceptibles es de 50 mg/kg; se aumenta a 75 mg/kg para *Dyctiocaulus filariae*, y a 100 mg/kg para *Nematodirus*. En equinos 5 mg/kg se consideran suficientes para atacar a los oxiúridos presentes, además de estrongilos grandes y pequeños; pero para atacar a los ascáridos se requiere aumentar la dosis a 100 mg/kg. No muestra eficacia contra *Gasterophilus*. En bovinos son necesarios 50 a 100 mg/kg para atacar a los demás nemátodos. En cerdos 50 mg/kg contra *Strongylus*. En gallinas y faisanes es eficaz en la dieta; al 0.1% por dos a tres semanas es eficaz contra *Syngamus trachea*.

El tiabendazol es el único de los benzimidazoles que se absorben eficientemente por el intestino aunque no es un compuesto tóxico, se tiene conocimiento de muertes a dosis de 700 mg/kg (8 veces la dosis normal de 88 mg/kg) en el ganado de carne, en el cual se presentó agresividad, ataxia y rigidez muscular. La muerte ocurre de 30 a 90 minutos después de la medicación. En contraste con esta situación, se tiene información de que la producción láctea el contenido de grasa de la leche en vacas tratadas con tiabendazol pueden ser incrementados medicándolos dos días después del parto<sup>6</sup>. En caballos se recomienda para el tratamiento de las larvas migrantes (aneurismas verminosos)

En equinos, bovinos, ovejas y cabras: 50 a 100 mg/kg. En cerdos: 50 mg/kg.

En gallinas de guinea dar 0.1% en la ración durante 5 días para *Syngamus trachea*.

En perros se ha utilizado para el tratamiento de hongos como *Microsporium canis*, combinado con neomicina y dexametasona en aplicación tópica. También se ha utilizado para el tratamiento de la aspergilosis nasal del perro con un 40 a 50% de eficiencia, en dosis de 20 mg/kg dividida en dos tomas cada 12 horas por 6 a 8 semanas.

### **PARBENDAZOL**, (metil-5-butilbenzimidazol-2-ilcarbomato)

Es otro fármaco derivado de los benzimidazoles y actúa sobre el parásito impidiendo la captación de glucosa y la generación de ATP. Es útil contra las infestaciones por nemátodos de ovinos y bovinos. Es efectivo contra *Bunostomum*, *Cabertia*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Strongyloides*, *trichostrongylus* y *trichuris*. Para el tratamiento de la gastroenteritis clínica por parásitos en ganado joven se recomienda medicar en la estación del año cuando sea más incidente, y repetir la medicación a los 30 ó 60 días. En la borrega se medica cuatro a seis semanas antes del parto y se repite en noviembre o diciembre. En corderos se puede medicar 70 mg/kg cada tres semanas para prevenir contra *Nematodirus*; se aumenta la dosis a 30 mg/kg si existe una infestación con desarrollo de síntomas clínicos.

Se contraindica el uso de parbendazole en ganado preñado y en vaca lechera; en ganado de carne se debe esperar cuando menos cinco días después de la última medicación para proceder a su sacrificio para el consumo humano; en ovejas para carne se necesita esperar seis días; en borregas debe evitarse

medicar durante la época de apareamiento y, si existe la necesidad de combatir la parasitosis, medíquese 30 días después de retirar el macho. La medicación antes de los 30 días induce teratogénesis o muerte fetal o ambas. Recuérdese que posee una acción ovicida en rumiantes, lo cual coadyuva a la disminución de la contaminación parasitaria de los pastizales. En cerdos se ha utilizado esporádicamente y ha resultado útil contra *Oesophagostomum* spp., *C. ruzibrazilensis*, *Physocephalus* y en un 25% contra *Oesophagostomum*.  
dosis Vacas: 30 mg/kg. Ovejas: 20 a 30 mg/kg. Cerdos: 20 a 40 mg/kg.  
Contraindicaciones: No administrar a animales preñados, no a vacas lecheras y no administrar a ovejas durante el empadre. ES TERATOGENICO.

### **BUTAMISOL**

Antiparasitario inyectable derivado benzimidazolico, útil en perros para atacar *Ancylostoma caninum* y *Trichuris vulpis*. También se ha usado por vía parenteral en el caballo; se observa que es efectivo contra *Strongylus vulgaris* y de acción moderada contra *Parascaris equorum*. Sin embargo mejora su eficacia contra *Parascaris* si se incrementa la dosis. No combinar con bunamidina porque se acentúan los efectos tóxicos.

DOSIS: En perros: 2.5 mg/kg en solución al 1.1% por vía subcutánea. En equinos: 2.5 mg/kg en solución al 11%; si la infestación por *Parascaris equorum* es muy fuerte incrementese la dosis hasta 3.75% mg/kg por vía intramuscular o subcutánea. La dosis tóxica es de 10 mg/kg. Produciendo debilidad, muscular, paresia y ataxia con tremor.

### **CAMBENDAZOL**

Es un benzimidazol, poco soluble en agua y compatible con el disulfuro de carbono. Por vía oral se absorbe poco y se metaboliza rápido. Su vía de excreción son la bilis y las heces. Es eficaz contra parásitos adultos y algunas larvas. Cuando se administra 30 veces mayor que la dosis terapéutica de 20 mg/kg no provoca reacciones adversas. Se recomienda no medicar a las yeguas preñadas durante los 3 primeros meses de gestación.

### **FENBENDAZOL**

Es un derivado benzimidazolico, poco soluble en agua. Una dosis oral se puede absorber en hasta un 50% pero rápidamente se inactiva por biotransformación y se excreta. Presenta un margen de seguridad muy amplio, sin producir efectos adversos cuando se administran 1,000 mg/kg. No produce efectos embriotóxicos ni teratogénicos, sin afectar la capacidad reproductiva de las yeguas o de los garañones; su administración durante la preñez es bastante segura<sup>17</sup>.

En vacas ataca a una amplia variedad de parásitos incluyendo a los gusanos pulmonares con dosis de 5 mg/kg. Es muy seguro cuando se administra durante las diferentes etapas de la reproducción de los bovinos y asimismo cuando están bajo estrés. En dosis de 10 mg/kg es seguro y efectivo contra larvas activas y latentes y contra parásitos planos. En cabras en dosis de 15 hasta 40 mg/kg ejerce un espectro amplio incluyendo gusanos del pulmón, otros nematodos y tenias. En ovejas es de amplio espectro en dosis de 5 a 20 mg/kg.

En perros se ha administrado en dosis de 50 mg/kg/tres días, con un espectro amplio contra tenias y trematodos pulmonares. En cerdos se utiliza con eficiencia a dosis de 5 mg/kg 3 días atacando inclusive a *Trichuris* y a *Stephanurus dentatus*. En gatos se ha utilizado con eficiencia en dosis de 30 mg/kg por día; y cuando es afectado por trematodos pancreáticos es efectivo cuando se medica por 6 días. En llamas 10 a 15 mg/kg oral, con la ivermectina se considera muy seguro su uso en esta especie.

**INTERACCIONES:** Cuando se combina con trematocidas del grupo bromsalam; como el dibromsalam y el tribromsalam, puede producir aborto en vacas y muerte en ovejas.

### **MEBENDAZOL**

Este medicamento también del grupo de los benzimidazoles. Cuando se administra por vía oral, se absorbe poco. Es poco soluble en agua. Es de amplio margen terapéutico en consecuencia se puede recomendar para infecciones mixtas<sup>11,26</sup>. En perros inicialmente se consideraba atóxico; posteriormente se observó que presenta un efecto post tratamiento correspondiente a hepatotoxicidad derivada de la cual se informa de numerosas muertes caninas. Tal parece que intervienen factores de tipo idiosincrático que predisponen a los animales a sufrir el efecto tóxico adverso. Debido a esto es preferible recurrir a otro tipo de antiparasitario en el perro con problemas hepáticos. Tiene efectos de teratogenicidad y embriotoxicidad en humanos. En ratas es teratogénico pero no es teratogénico ni embriotóxico en perros.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Se une a la subunidad beta de la tubulina en el parásito, lo que inhibe la polimerización para formar túbulos. También disminuye el transporte de la glucosa y produce depleción del glicógeno.

**USOS:** En perros ataca a toxocara, uncinaria, ancilostoma, uncinaria, tricuris y tenia pisciformis. No ataca a *Dipidilium*. En caballos presenta un amplio margen de seguridad, sin ejercer efectos embriotóxicos o teratogénicos en yeguas preñadas y asimismo no interfiere con la fertilidad del garañón. Ataca a Parascaridos, *Estrongiloides* grandes y pequeños, oxiuros

**DOSIS:** PERRO Y GATO 25 mg/kg oral por 5 días, en el caso de ancilostomas y tenias 22 mg/kg oral por tres días. Para atacar parásitos pulmonares 6 mg/kg oral dos veces al día por 5 días. BOVINOS 15 MG/KG ORAL. CABALLOS 10 a 15 mg/kg oral. PORCINOS 1.25 mg/kg oral. OVEJAS 15 mg/kg oral. LLAMAS 22 mg/kg oral. AVES 22 mg/kg oral.

Combinado con oxantel se produce un efecto sinérgico.

### **OXFENDAZOL**

Es un derivado de las benzimidazolas y se ha usado en caballos y ovejas. Es poco soluble en agua y se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero es biotransformado con rapidez, en febantel y sulfona. Presenta un amplio margen de seguridad, de tal manera que administrando hasta 5 veces la dosis terapéutica no produce reacciones adversas. En ovejas se observó que 5 mg/kg muestra una eficacia de 100% contra los parásitos nematodos adultos, a excepción de *Strongyloides papillosus*, pero no controló *Nematodirus* sp. En caballos se ha utilizado con éxito en helmintiasis por *estrongilidos* grandes y pequeños, a dosis

de 10 mg/kg por vía bucal o intravenosa. Se puede administrar con seguridad a las yeguas preñadas y no interfiere con la reproducción de las yeguas y los garañones.

**INTERACCIONES:** Combinado con los trematocidas del grupo bromsalam produce abortos en vacas y muerte en ovejas.

**DOSIS:** CABALLOS 10 mg/kg oral. OVEJAS 5 hasta 10 mg/kg para gusanos pulmonares y tenias. VACAS

2.5 hasta 5 mg/kg incluyendo contra gusanos pulmonares y tenias. PORCINOS 3 A 4.5 mg/kg oral

### **OXIBENDAZOL**

Bensimidazol de amplio espectro con un margen de seguridad muy amplio.

No es embriotóxico y se puede aplicar con seguridad en yeguas preñadas. Cuando se administra a garañones no los afecta en su capacidad reproductiva. No emplear en animales que se encuentren débiles, o que se encuentren sufriendo de una enfermedad infecciosa, toxemia o cólico

**USOS:** En caballos en contra de Parascaridos, estróngilos grandes y pequeños y oxiuros.

**EFFECTOS ADVERSOS:** Combinado con dietilcarbamazina se ha relacionado con la presencia de hepatitis periportal en perros.

**DOSIS:** CABALLOS 10 mg/kg aumentar a 15 mg/kg cuando exista la presencia de strongiloides. Se puede combinar con disulfuro de carbono en caso de que el Gastrofilo se encuentre también presente. BOVINOS 10 a 20 mg/kg oral. PORCINOS 15 mg/kg oral. OVEJAS 10 a 20 mg/kg oral.

### **ALBENDAZOL**

También deriva del benzimidazol. Es embriotóxico. Después de su administración oral se absorbe bien, en humanos presenta una vida media de 8 a 9 horas. Es metabolizado en el hígado por una flavina que contiene mono oxidasa. Esta lo convierte en metabolitos sulfóxido y sulfona, que después son excretados en la orina. Se ha utilizado en ovejas a razón de 7.5 mg/kg con buenos resultados en el tratamiento de las helmintiasis gastrointestinales más comunes<sup>20</sup>. Además, muestra una eficacia de 40 a 50% contra las formas juveniles de seis a siete semanas de *Fasciola hepática*<sup>30</sup>, y hasta 94% contra las formas adultas. Tiene además una buena eficacia (99%) para las verminosis pulmonares e infestaciones por *Moniezia expansa* y *Thysanosoma actinoides*. Se tienen informes de que en gatos la parasitosis pulmonar por *Paragonimus kellicotti* puede ser tratada con dosis de 50-100 mg/kg por vía bucal o intravenosa. Con caballos se ha usado a razón de 50 mg/kg por vía bucal o intravenosa, dos veces al día, durante dos días nada más, para destruir larvas de *Strongylus vulgaris*. Con esta dosificación son pocos los efectos colaterales. Dosificaciones por más de dos días o más pueden inducir efectos tóxicos letales. Debido a su tiempo de eliminación prolongada se recomienda que se use solo en animales de cría y no en animales de abasto o en producción láctea.

En ratas conejos y ovejas el albendazol se ha relacionado con embriotoxicidad y teratogenicidad.

## LACTONAS MACROCICLICAS

A este grupo pertenecen las avermectinas y las milbemicinas.

Las avermectinas son disacáridos (ivermectina, doramectina) o monosacáridos (selamectina), mientras que las milbemixinas (milbemecín oxime y moxidectina) no poseen en su molécula azúcares de sustitución.

## IVERMECTINA

La ivermectina es un antiparasitario que pertenece al grupo de las avermectinas. Derivada de la avermectina B1, producto del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*

Se descompone con la luz ultravioleta y debe guardarse en frascos ámbar.

Efectivo contra nematodos y artrópodos pero no contra cestodos y trematodos

**MECANISMO DE ACCIÓN:** La ivermectina estimula la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor de tipo inhibitorio que impide la transmisión de impulsos nerviosos de las interneuronas del cordón ventral hacia las neuronas motoras. Este efecto farmacológico de la ivermectina inmoviliza a los parásitos y luego los mata. Es interesante notar que también actúa contra artrópodos, en los que también estimula la liberación de GABA e impide el paso de los impulsos nerviosos en la placa neuromuscular.

Los sitios de acción fisiológicamente más aceptados son a la fecha los canales de compuerta de glutamato Cl<sup>-</sup>, no presentes en los animales superiores pero de gran importancia en insectos y nematodos.

La ivermectina interacciona con una variedad amplia de canales celulares con compuertas en la membrana celular presentes en los animales vertebrados e invertebrados entre los que se pueden mencionar aquellos relacionados con GABA, glicina, histamina y receptores colinérgicos nicotínicos.

A diferencia de los humanos y mamíferos superiores en los cuales las sinapsis que utilizan GABA en su funcionamiento se encuentran dentro del sistema nervioso central y las sinapsis en los parásitos y artrópodos se encuentran modulando las funciones nerviosas periféricas. En cuanto a su margen de toxicidad esta es muy poca en todos los animales estudiados a excepción del perro de la raza Collie y sus afines en los cuales se llega a la conclusión de que la ivermectina puede atravesar con facilidad la barrera cerebral lo que puede dar lugar a una interferencia con los procesos de transmisión nerviosa central modulada por GABA.

La ivermectina se ha demostrado que interfiere con la fertilidad de los nematodos

**USOS:** PERRO Y GATO Se debe tener una actitud expectativa cuando se medican perros. Sin embargo su uso contra la dirofilariasis del perro está aceptada en dosis de 5 a 7 mg/kg aplicada cada 30 días con motivos preventivos. Para ectoparásitos se utiliza en dosis de 200 mg/kg con la cual ataca con eficacia a *Otodectes cynotis* y a *Sarcoptes scabiei*, si la infección es muy severa el tratamiento se repite a los 14 días.

En casos de *Demodex* se usan dosis elevadas, iniciando con 50 a 100 mcg/kg para luego con incrementos de 50 a 100 mcg/kg en dosis diaria, cuidando de observar al perro con cuidado para evitar signos de toxicidad. Una vez que se logra la dosis de mantenimiento se administrará de 300 a 600 mcg/kg PO diario por 4 semanas hasta obtener raspados de piel negativos de *demodex*.



En el gato se ha utilizado la ivermectina con eficacia para el tratamiento de la infestación por *Otodectes cynoti*, observándose que con dosis subcutánea de 200 mg/kg los síntomas de otitis externa y prurito desaparecen en dos a tres semanas. También en el gato es efectivo contra la infestación por *Notoedres cati* para lo cual se utilizan dosis de 400 mg/kg administrados por vía subcutánea<sup>18</sup>.

Su espectro terapéutico es muy amplio; entre los parásitos que ataca se mencionan gran número de parásitos gastrointestinales<sup>3</sup> y pulmonares<sup>1</sup>. Los laboratorios farmacéuticos que lo comercializan afirman que ataca también a piojos, ácaros, larvas de mosca y garrapatas.

**BOVINOS Y EQUINOS:** En experimentos donde la ivermectina ha sido administrada a vacas preñadas no se observaron daños o efectos deletéreos sobre los fetos en formación.

También se ha observado que no afecta la capacidad reproductiva de los sementales.

En cuanto a su toxicidad, se sabe que dosis 30 veces mayores que las recomendadas no produjeron síntomas adversos sobre los animales experimentales. Se administra por vía bucal en forma de pasta, pero la mejor vía es la subcutánea. Su uso como antiparasitario se ha documentado sólo para combatir las parasitosis de equinos<sup>29,33</sup> y bovinos<sup>22,32</sup>. Para aplicación subcutánea se utilizan soluciones inyectables de ivermectina al 2% para caballos y al 1% en bovinos. Se emplea también como antiparasitario en los animales jóvenes desde el destete; la dosis recomendable es de 200 mg/kg.

**FARMACOCINÉTICA:** En las especies de estómago simple se absorbe bien después de su administración oral. Los rumiantes solo absorben 1/3 a 1/4 de la dosis porque el medicamento se inactiva en el rumen. Su biodisponibilidad es mejor cuando se administra por vía subcutánea pero se absorbe más rápido cuando se administra por vía oral. Se distribuye en todos los tejidos pero no atraviesa con eficiencia hacia el SNC, lo que ayuda a disminuir sus efectos tóxicos. En este respecto los perros de la raza Collie parece que permite que una mayor cantidad de ivermectina pase hacia el SNC.

La vida media de la ivermectina en la mayoría de las especies es muy larga, se metaboliza en el hígado por vías oxidativas y se excreta en las heces. Menos del 5% del medicamento se excreta en la orina.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos se ha reportado:

ESPECIE	BIODISPONIBILIDAD	Vd	T1/2
VACAS	0.45-2.4	2-3 DIAS	
PERROS	95	2.4	2
PORCINOS	4	0.5	
OVEJAS	1.0 INTRAABOMASAL .251 INTRARUMINAL	4.6	2 - 7

## **CONTRAINDICACIONES**

No usar en potros menores de 4 meses. No se recomienda en cachorros menores de seis semanas. No es aconsejable usarlo en vacas en lactación.

No se han detectado problemas de su uso en animales preñados. En la dosis recomendada no produce efectos tóxicos.

## **DOSIS**

PERROS 200 MCG/KG oral

VACAS 200 mcg/kg subcutáneo

CABALLOS 200 mcg/kg

PORCINOS 300 mcg/kg

OVEJAS CABRAS Y LLAMAS 200 mcg/kg subcutáneo una dosis

AVES 220 mcg/kg intramuscular. Periquitos 2000 mcg/30g.

## **RESISTENCIA A LA IVERMECTINA**

El uso indiscriminado de la ivermectina ha provocado brotes de resistencia en *dirofilaria*, *O. volvulus*, *C. elegans*, *H. contortus*.

Situaciones de resistencia están relacionados a procesos de cambios genéticos en los parásitos.

En perros no existen reportes de resistencia en los parásitos que los afectan.

Cuando se presenta resistencia se puede usar el verapamil que es un inhibidor de los canales de calcio en los parásitos, lo que quiere decir que este es el sitio de acción implicando a la glicoproteína como transportadora del medicamento.

## **APLICACIONES IMPORTANTES DE LA IVERMECTINA**

En dosis más altas aumenta la conductancia de las células neuronales mamíferas (hasta 1.6 mg/kg) se ha utilizado con éxito en el tratamiento sintomático de la espasticidad muscular severa en pacientes que sufren de lesiones de la médula espinal.

También se ha demostrado que incrementa la producción de las especies intracelulares reactivas al oxígeno en la leucemia humana, provocando la muerte de las células leucémicas, sin afectar las células hematopoyéticas normales. Estos informes son promisorios para considerar a la ivermectina como agente terapéutico en el cáncer. Entre estos cánceres se incluye el cáncer del colon de la piel, del pulmón, ovario y próstata.

La ivermectina también ha demostrado efectividad como antiinflamatorio en enfermedades cutáneas mediadas por células T, asimismo la ivermectina ha mostrado propiedades antivirales sobre todo contra flavivirus bloqueando una helicasa viral, causantes de la fiebre amarilla, dengue, Nilo occidental y la encefalitis transmitida por garrapatas.

La ivermectina con estructura similar a los antibióticos macrolidos no posee actividad antibacteriana, pero existe posibilidad de una actividad útil contra *Mycobacterium*, incluyendo la cepa tuberculosis.

## **COMBINACIONES DE IVERMECTINA CON DMSO Y OTROS ANTIPARASITARIOS**

## **EL USO DE DIMETILSULFOXIDO (DMSO) COMO VEHÍCULO TRANSDERMICO DE LA IVERMECTINA**

La evidencia experimental nos informa que el DMSO ayuda a la difusión transdérmica de muchos fármacos provocando una disrupción de la barrera celular de la piel. Esto se explica por el efecto de interactuar con los lípidos intracelulares y además puede producir una distorsión reversible de las cabezas lipídicas provocando un arreglo en la membrana celular permitiendo que sea más permeable. En humanos no tomó impulso el uso de DMSO pero en animales las características morfológicas de la piel hace que el DMSO sea más útil para uso como medio transdérmico para formulaciones spot on o pour on.

El DMSO puede ejercer un efecto solubilizante en fármacos menos solubles presentes en una variedad de vehículos, aumentando así la penetración al entregar a la membrana celular una mayor concentración del fármaco a la barrera formada por la membrana celular.

## **IVERMECTINA PRAZICUANTEL POUR ON SPOT ON**

Combinación muy conocida y que reúne los efectos antiparasitarios contra una gama amplia de parásitos

## **DORAMECTINA**

25-cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-avermectin A1a.

Avermectina producida por biosíntesis con un amplio espectro contra endo y ectoparásitos; aunque se recomienda para bovinos, ovejas, cabras y porcinos. Se ha utilizado en otras especies como el caso de leones cuando son afectados por gusanos redondos y filarias sistémicas incluyendo garrapatas mosca de los ollares, y garrapatas de oídos.

La **DORAMECTINA** tiene dos mecanismos de acción. El primero es conjugarse con los canales iónicos con compuerta de glutamato a nivel pos sináptico en las interneuronas inhibitorias y en las neuronas motoras excitadoras de los nematodos, asimismo en las uniones mioneurales de los artrópodos. También promueven la liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA) en las neuronas presinápticas y que a su vez abren los canales pos sinápticos de compuerta GABA-cloro promoviendo la liberación de GABA. Acciones que reducen la resistencia de la membrana celular por el influjo de los iones de cloro. Efecto que evita la hiperpolarización del potencial de acción en los músculos provocando una parálisis flácida y muerte del parásito.

Su uso está orientado a porcinos, bovinos, venados y ovejas. En perro y gatos se debe usar con precaución.

La disposición plasmática de la doramectina sigue los mismos pasos que los de la ivermectina después de su administración oral o subcutánea. Al comparar con la administración oral la AUC es más elevada después de la administración SC y en ambos casos la vida media (T<sub>1/2</sub>) es de aproximadamente 3 a 4 días.

En perras preñadas en dosis de 1 mg/kg en el día 55 de gestación evitaba la transmisión lactogénica de *Ancylostoma caninum*, y en perras con gestación de 40 a 55 días disminuye la carga parasitaria por *Toxocara canis* en los cachorros en hasta un 99%.

Se ha administrado con efectividad en contra de la presencia de garrapatas y en la demodicosis (0.3 – 0.6 mg/kg SC q 7 – 14 días) y en la sarna notoedrica de los gatos.

Las avermectinas son muy tóxicas para los invertebrados y puede ser tóxica para los mamíferos mostrando signos clínicos tales como: midriasis, vómito, convulsiones, tremor, coma y muerte por fallo respiratorio. En Collies y otras razas de perros su toxicidad está relacionada disfunción cerebral difusa y disfunción cerebellar. Los síntomas de toxicosis están relacionados con la penetración del medicamento dentro del Sistema Nervioso Central.

La Doramectina posee una vida media plasmática doble de la que se observa en la ivermectina, lo cual se explica por la mayor polaridad de la domectina y su metabolismo que es lento por la presencia en su molécula del grupo ciclohexil. En consecuencia el curso clínico de la toxicidad de la doramectina puede ser el doble de la toxicidad causada por la ivermectina

Existen comentarios de que puede ser tóxica en leones pero no están fundamentados.

La doramectina es muy toxica para la fauna del excremento bovino y otras especies y muy toxica para los organismos acuáticos, con la posibilidad de que se acumule en los sedimentos.

El riesgo para los ecosistemas acuáticos y la fauna del estiércol se puede reducir evitando el uso frecuente y repetido de la doramectina (y de las avermectinas) en el ganado bovino. Y asimismo mantener alejado al ganado medicado del mantos de agua por 2 hasta 5 semanas.

Al igual que las otras avermectinas, la doramectina tiene el potencial de afectar de manera adversa a otros organismos.

Los MRLs de doramectina en todas las especies productoras de alimentos: Musculo 40 mcg/kg, hígado 100 mcg/kg, riñón 60 mcg/kg, grasa 150 mcg/kg.

Los periodos de retiro de 35 días en carne de res son justificados. No usar en ganado en lactación o en vacas secas o vaquillas preñadas 2 meses antes del parto

#### •Perros

En Demodex : 600 mcg/kg/wk por 5-23 semanas SC. En contra de Spirocercas la doramectina en dosificación intermitente mostró ser efectiva. [doi.org/10.1016/S0304-4017\(02\)00250-9](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(02)00250-9)

#### Gatos

•

Infección por acaros: 200-270 mcg/kg SC.

•

0.1 mL de solución al 1% solo una ves Sc.

#### Bovinos

•

200 mcg/kg (0.2 mg/kg) o 1 mL por 50 kg (110 libras), una sola inyección, IM o SC. En formulación Pour On se logran buenas concentraciones sistémicas y puede ser una vía de administración mas práctica. [doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.05.049](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.05.049)

•

Solución Transdérmica: Administrar 500 mcg (0.5 mg) por kg o 1 mL por 10 kg (4.5 libras) una sola dosis esparcida a lo largo del dorso animal en línea media.

Porcinos

•

300 mcg/kg (0.3 mg/kg) o 1 mL por 34 kg (75 libras), una inyección, IM.

Información legal

Tiempo de retiro en bovinos (carne): 35 días.

Porcinos tiempo de retiro (carne): 24 días.

## **NO ADMINISTRAR A GANADO LECHERO LACTANTE.**

## **NO ADMINISTRAR A HEMBRAS LECHERAS CON EDAD MAYOR DE 20 MESES.**

En bovinos medicados con solución transdérmica el tiempo de retiro (carne) es de 45 días. No medicar vacas lecheras en lactación, no medicar durante los primeros dos meses del parto.

En perros se presentan problemas de toxicidad sobre todo en razas en las cuales puede atravesar la barrera cerebral, entre estas se mencionan los collies, pastores australianos, pastores de Shetland y viejos pastores ingleses. El efecto es neurotóxico y los síntomas son depresión, ataxia, ceguera, coma y muerte. Estas razas poseen una deficiencia de una glicoproteína en la barrera cerebral. En ganado Murray Grey australiano tampoco se debe usar pues sufre efectos tóxicos después de medicarlas con doramectina.

Estos medicamentos son seguros para animales preñados.

No se han observado efectos adversos en gatos tratados con dosis tan altas como 345 mcg/kg.

## **EPRINOMECTINA**

De nueva generación con potencia más amplia contra los parásitos, más que la abamectina, ivermectina, doramectina y moxidectina.

Se puede administrar por inyección y tópica.

Es la única aceptada para administrar en animales lactantes con un tiempo cero de retiro en vacas en lactación.

Es eficaz contra nematodos maduros e inmaduros después de la administración subcutánea, siendo esta vía mejor que la aplicación pour on, sobre todo en pequeños rumiantes.

En perros es muy eficaz para el tratamiento de sarna sarcóptica en dosis de 0.5 mg/kg.

En cabras administración pour on en dosis de 0.55 a 1.70 mcg/kg es muy efectiva contra nematodos y sus residuos en leche se consideran aceptables.

Su coeficiente de partición en leche es muy bajo y no requiere tiempo de retiro en animales lactantes.

## **MOXIDENTINA**

Moxidectin is a potent, broad-spectrum endectocide with activity against a wide range of nematodes, insects and acari. It is used worldwide as a parasiticide in a variety of mammalian species including food-producing and companion animals.

control of parasitosis include a tablet and a sustained release injectable for prevention of heartworm disease in dogs, injectable and oral drenches for sheep, a pour-on formulation for cattle and deer, and sustained release injectable formulations for cattle and sheep. These long-acting formulations provided significantly longer persistent activity than the earlier formulations, including season-long control against some parasite species.

Moxidectin provides safe and effective means of parasite control for horses. As a second-generation ML, it has different chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics than the first generation MLs, the avermectins, such as higher potency, longer half-life and better diffusion into relevant tissues such as intestinal mucosa. Moxidectin has the longest 'egg reappearance period' after treatment, requiring fewer treatments over a period of time for the same level of control of parasites. This is important, as fewer treatments represent less opportunities for development of nematode resistance, as selection pressure is applied fewer times, compared to other anthelmintic treatments. Through the application of the known scientific differences unique to MOX we can develop strategic worm control programmes different from those with conventional anthelmintics. An example is the perinatal treatment of mares that can be a viable option to reduce worm transmission to their foals, and to prevent the buildup of infective larvae on foaling pastures. Moxidectin can be used as a conventional anthelmintic in horses but also provides great flexibility and convenience for treatment of important parasitosis in horses, regardless of age or pregnancy status.

## **MILBEMICINA**

Pertenece al grupo de lactonas macrocíclicas, efecto contra ácaros, fases larvianas y adultas de los nemátodos y contra *Dirofilaria immitis*.

Su efecto está relacionado con la neurotransmisión de los invertebrados.. La milbemicina oxime al igual que las avermectina y otras milbemicinas, aumentan la permeabilidad del cloro en las membranas en los insectos y en los nemátodos resecuados con el GABA y los receptores de glicina. Acción que hiperpolariza la membrana neuromuscular causando una parálisis flácida y muerte del parásito.

## **COMBINACIONES DE MILBEMICINA CON OTROS ANTIPARASITARIOS**

### **MILBEMICINA PRAZICUANTEL**

En pastillas conteniendo Milbemicin oxime 4 mg y Praziquantel 10 mg y excipiente para llegar al peso de 132.5 mg

Se recomienda su uso en gatos parasitados con cestodos inmaduros y adultos de *Dipylidium caninum*, *Taenia* spp. *Echinococcus multilocularis*.

Contra nemátodos como *Ancylostoma tubaeforme* y *Toxocara cati*.

No usar en gatos menores de 6 semanas de edad o menores de 0.5 kg.  
Do not use in cats of less than 6 weeks of age and/or weighing less than 0.5 kg.  
La echinococcosis es transmisible a humanos.

#### REACCIONES ADVERSAS

En raras ocasiones sobre todo en gatos jóvenes se observan síntomas de letargia y posible ataxia con temblores musculares. Pueden presentarse síntomas de vómito y diarrea.

Se puede usar en gatas preñadas o lactando.

#### **TENIUM CLOSILATO**, dimetil (2-fenoxietil) (ten-2-il) amonio-p-clorobenzenosulfato

Del grupo del Befenio es un derivado de los compuestos cuaternarios de amonio.

Este antihelmíntico se usa en el perro para tratar *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala* y sus larvas. Se usa combinado con fosfato de piperazina para atacar a los gusanos redondos y ganchudos, pues es poco eficaz contra los ascáridos.

El tenium es muy amargo por lo cual se administra en pastillas en cuyo centro se lo coloca y se recubren con piperazina. Los cachorros destetados y el perro adulto deben estar en ayuno de no menos de ocho horas antes de administrarse el medicamento. Los cachorros lactantes pueden ser medicados con dos medias dosis. Antes de administrar el medicamento se evita que mamen durante tres horas y se administra la otra media dosis tres horas después de la primera. Evítase la presencia de leche porque precipita síntomas tóxicos como diarrea, vómito y debilidad muscular.

Perros menores de seis semanas o con un peso menor de 2.5 kg son muy sensibles.

dosis total bucal diaria

Debe ser dividida en varias porciones al día y combinada con fosfato de piperazina:

Cachorros lactantes de más de 2,5 kg = 250 mg.

Cachorros lactantes menores de 2.5 kg = 125 mg.

Cachorros destetados de menos de 2.5 kg = 250 mg.

Cachorros destetados de más de 2.5 kg = 500 mg.

#### **NISTROSCANATE** (Lopato)

Es un antihelmíntico de amplio espectro, cuyo mecanismo de acción se desconoce aunque se ha observado que interfiere con el metabolismo del ATP en la Fasciola hepática, lo que probablemente se deba a una interferencia inhibitoria de las reacciones mitocondriales.

Se ha observado en la rata y oveja que cuando se administra por la vía oral su absorción es parcial, y alrededor de la mitad de la dosis administrada se excreta en las heces sin sufrir alteraciones metabólicas. Parece que este comportamiento también sigue el mismo patrón de eventos en el perro. En el perro la administración conjunta de alimento aumenta sus efectos antiparasitarios en la luz intestinal.

Su margen de seguridad es bastante elevado, para producir un efecto tóxico tiene que rebasar los 10,000 mg/kg en el perro y la rata.

Su uso terapéutico está orientado hacia las parasitosis de perros y gatos en infestaciones específicas por *Dypidilium*, *Acilostoma*, *Toxocara* y *Trichuris*. También se puede utilizar en contra de infestaciones por *toxocara* en cachorritos o en perras preñadas<sup>25,36</sup>.

Su espectro antiparasitario incluye a nematodos y cestodos y la dosis recomendada es de 50 mg/kg. Se presenta en pastillas de 500 mg. En cachorros puede producir algunas reacciones no específicas tales como aumento de la temperatura y vómito.

### **GLICARSAMATO SODICO**, (glicotilarsalinato sódico, p-hidroxi-acetamidofenilarsonato)

Es un polvo blanco cristalino o blanco cremoso, poco soluble en agua, de cierto grado de actividad antihelmíntica contra los estróngilos de equinos. Se mezcla con azúcar y se administra con el alimento. Se debe repetir la dosis a los siete días. Este medicamento también se administra a los animales domésticos con el fin de mejorar su estado. Está contraindicado en presencia de enfermedades febriles o estados inflamatorios entéricos.

toxicidad

Dosis excesivas producen diarrea y, si la medicación es continua, se observan síntomas de envenenamiento por arsenicales.

dosis

caballo adulto: 8 a 24 g.

potros jóvenes: 4 a 8 g.

### **HIDRATO DE PIPERACINA**

Es un compuesto heterocíclico nitrogenado. No se debe administrar en individuos que sufran de cualquier tipo de epilepsia. Este antihelmíntico posee un amplio margen de seguridad para tratar las infecciones por *Ascaris*. Es muy eficaz contra *Oxiurus* y *Strongylus*.

En caballos muestra su eficacia contra *Parascaris equorum*, *Oxiuris equi* y *Trichonema* sp. En caballos con infestación severa por *Parascaridos*, puede causar taponamiento y ruptura del intestino por muerte y desprendimiento rápido del parásito. En cerdos y rumiantes es muy útil contra *Ascaris vitulorum* y *Oesophagostomum*. En perros y gatos es eficaz contra *Uncinaria*, *Toxocaris* y *Toxocara*, y no es eficaz contra *Strongylus vulgaris* contra *Strongylus equinus* y *Strongylus edentatus* del caballo. Tampoco es eficaz contra tricostróngilos de rumiantes, excepto *Nematodirus* y *Cooperia*. Es poco eficaz contra ancilostomas (gusanos ganchudos). La piperacina no es útil contra trematodos o platelmintos. En cerdos es útil contra *Ascaris* y *Oesophagostomum*. Ataca Ascáridos, cualquiera que sea su estado de desarrollo en el intestino: produce una parálisis hiperpolarizante muscular en el parásito al interferir con las funciones de despolarización y repolarización de la membrana celular muscular, además de inhibir en los ascáridos la producción de ácido succínico. Los gusanos son después expulsados por los movimientos peristálticos normales del huésped se



recetan dos aplicaciones con siete a 15 días de intervalo. Se antagoniza con el pirantel, el cual produce un efecto depolarizante, opuesto al de la piperazina. **EFFECTOS ADVERSOS:** Son poco comunes pero se ha reportado que en perros y gatos puede producir diarrea, vómito y ataxia. Los caballos y los potros toleran el medicamento, pero ocasionalmente se puede observar la presencia de heces aguadas en forma transitoria. En el hombre se ha observado que en dosis altas puede precipitar convulsiones en pacientes que sufren de epilepsia o enfermedad renal. Se contraindica en pacientes que sufren de enfermedad hepática o renal y asimismo en los que sufren de hipomotilidad gastrointestinal. En los gatos los efectos adversos se observan dentro de un rango de 24 horas después de la ingestión de una dosis tóxica. **INTERACCIONES:** La piperazina con la clorpromazina pueden precipitar convulsiones. La piperazina y el pirantel o morantel poseen efectos farmacológicos antagónicos y no se deben usar combinados.

No se utilicen laxantes junto con la piperazina porque puede ser expulsada antes de que produzca su efecto sobre los parásitos. La piperacina es utilísima para controlar los ascáridos de los animales de zoológico; en aves, contra *Ascaridia* y *Capillaria*, pero no contra *Heterakis*, administrada a razón de 1:300 en el alimento durante un día o en el agua de bebida al 0.2%.

Sus sales se administran en tomas, polvo, pastilla o cápsulas. Son bastante palatables en el alimento y agua de bebida, lo que representa una gran ventaja para el tratamiento de cerdos, aves y animales de zoológico. Se hace que ayunen los animales si el medicamento va a ser administrado en el alimento. Para que sea rápidamente ingerido se mezcla con un tercio del total de la medida de alimento y se le da al animal; los dos tercios restantes de alimento se dan una vez que el tercio medicado haya sido ingerido. Si el medicamento va a ser administrado en el agua de bebida, hay que evitar dar agua el día anterior al tratamiento y se disuelve en la mitad de agua para asegurar su pronto consumo

**DOSIS:** ovino y equinos: 185 mg/kg. Ovejas: 200 a 300 mg/kg. Perro y gato: 80mg/kg para ascáridos y 125 mg/kg para *Uncinaria*. Cerdo: 250 mg/kg. Aves: 200 mg/kg para *ascárida* y 400 mg/kg para *Capillaria*.

### **FOSFATO DE PIPERAZINA**

Sus aplicaciones son similares a las del hidrato de piperacina y su dosificación es también la misma.

Se combina con el tenium closilato para medicar a los animales lactantes.

### **CITRATO DE PIPERACINA**

Es igual que el hidrato de piperazina pero se debe calcular un 20% más la dosis, porque 100 mg de hidrato de piperacina equivalen a 120 mg de citrato de piperacina. La solución al 1% posee un pH de 6 a 6.5.

**DOSIS:** Equinos y bovinos: 220 mg/kg. Ovejas: 250 a 375 mg/kg. Cerdo: 300 mg/kg. Perros y gatos: 100 mg/kg para ascáridos, y 150 mg/kg para *Uncinaria*. Aves: 250 mg/kg para *Ascaridia* y 500 mg/kg para *Capillaria*.

### **ADIPATO DE PIPERACINA**

De aplicación igual al hidrato de piperacina y dosificación similar al citrato; 120 mg d adipato de piperacina equivalen a 100 mg de hidrato de piperacina.

### **COMPLEJO PIPERACINA-DISULFURO DE CARBONO (picadex)**

Esta combinación posee 83 mg de picadex y 100 mg de hidrato de piperacina. Las soluciones ácidas disocian al complejo. Se ha usado en caballos para tratar infestaciones por ascáridos, oxiurus y estróngilos pequeños. En cerdos es útil contra ascáridos y gusanos nodulares, y en aves contra *Ascaridia*.

Este complejo muestra eficacia en relación con la dosis de piperacina y se disminuye a la mitad la dosis usual de sales de piperacina usada, probablemente por la presencia del disulfuro de carbono.

**DOSIS:** Equinos: 100 mg/kg. Cerdos: 125 mg/kg. Aves: 150 a 300 mg/kg.

### **TIOFANATO (nemafox)**

Este antihelmíntico posee un amplio espectro, cuya ventaja consiste en producir esterilizar los huevecillos del parásito, con lo que disminuye la contaminación de los pastos. Es muy útil contra los nematodos de la oveja, la vaca y el cerdo. En la oveja se ha observado que se requieren dosis de 100 mg/kg para atacar a los nematodos, cualquiera que sea su fase de desarrollo. La medicación continua en el alimento o incluido en las piedras de sal para que lo consuman de una manera continua permite que las ovejas consuman de 50 a 100 mg cada una. Esto disminuye la viabilidad de los huevecillos del parásitos y permite mayor ganancia de peso. En ternera se observó que la dosis de 5 mg/kg/día, durante 14 ó 20 días o 10/mg/día durante siete o 14 días disminuyó las cuentas de huevecillos excretados, y los parásitos que sobrevivieron quedaron estériles. En el cerdo se administró el tiofanato a razón de 0.045% en el alimento de la marrana gestante, y 0.0225% en el alimento de crecimiento, lo que produjo buenos resultados contra *Oesophagostomum*, *Hiostrongylus*, *Ascaris suum* y *Trichuris suis*. Además de que produjo efectos vermícidias sobre las fases larvarias, también disminuyó la incubabilidad de los parásitos hasta en un 100%

En tierra caliente se utiliza contra nematodos del ganado cebú con dosis de 50 mg/kg; es muy eficaz contra *Cooperia*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, y *haemonchus*. La eficacia puede acentuarse cuando se administra en el alimento, de tal manera que reciba 20 mg/kg durante cinco días.

### **METIRIDINA, 2-(metoxietel) piridina**

Es un líquido amarillo pálido o café pálido, de ligero olor característico, soluble en agua. Es útil contra nemátodos, ataca a tricostróngilos del abomaso e intestino delgado y a *Trichuris* del ciego e intestino grueso de rumiantes. También ataca a *Bunostomum*, *Chabertia* y *Oesphagostomum* sp. Posee un efecto variable contra *Haemonchus* y *Ostertagia*. En cerdos es muy efectivo contra *Trichuris suis* y otros nematodos. En perros es efectivo contra *Trichuris vulpis*. En pichones y aves domésticas es muy útil contra *Capillaria*. Es efectivo contra *Dictyocaulus* y *Capillaria aerophila* de gatos. Posee cierta actividad contra *Toxocara canis* del perro y *Toxocara mystax* y *Taenia* sp. del gato. La metiridina no es recomendable en caballos.

Se administra por vía bucal pero puede inyectarse por vía intraperitoneal o subcutánea, de donde se distribuye rápidamente a todos los tejidos. Se secreta en los jugos entéricos y se pone en contacto con los parásitos embebidos profundamente en la mucosa. Produce un efecto paralizante al bloquear la placa neuromuscular. Una sobredosis origina de modo similar una parálisis en el animal tratado. No se recomienda su inyección intramuscular porque causa necrosis y abscesos. Tampoco inyectar cerca de articulaciones ni en la parte interna del muslo o en reas con tejido graso. Es tóxico al doble de la dosis terapéutica; produce muerte por parálisis respiratoria. Las aves son menos susceptibles. Dosis de 300 mg/kg causar n varios grados de letargia y ataxia duradera hasta 24 horas después de la inyección. Cuando aparece el efecto tóxico, los primeros síntomas se presentan en dos horas o menos y desaparecen en 24 horas. En el perro y en el gato puede producirse vómito; no se debe repetir la dosis ni tampoco administrarla junto con compuestos organofosforados, ni a los pocos días que se han administrado.

La metiridina se absorbe fácilmente por la piel, por lo que su manejo se debe efectuar con sumo cuidado.

dosis bucal intraperitoneal o subcutánea: Todas las especies: 200 mg/kg.

Dosis máxima: bovinos, no más de 54 g. ovinos y cabras, no m s de 9 g.

Subcutánea: no más de 15 a 20 cc en un sitio.

### **FEBANTEL (Rintal)**

Un antihelmíntico derivado de la guanidina que se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, sin sabor. Soluble en dimetilsulfóxido y dimetilformamida; es prácticamente insoluble en agua. No es un fosforado tiene relación con los benzimidazólicos. Se metaboliza parcialmente a fenbendazol y oxibendazol in vivo, por esto se le considera también un proimidazolico.

**MECANISMO DE ACCION:** Parece que inhibe la fumarato reductasa del parásito, bloqueando la absorción de glucosa. La mayor parte de su efecto antiparasitario se cree que se debe a sus metabolitos fenbendazol y oxibendazol. **USOS:** Su espectro antiparasitario es muy amplio<sup>4,39</sup>. En dosis de 5 mg/kg hasta 7.5 mg/kg es muy eficaz contra las fases larvianas y adultas de *Haemonchus contortus*, *Trichocolubriformis*, *Oesophagostomum columbianum*; *Ostertagia circumcincta* y *Bunostomum trigonocephalum* en la oveja. En el caballo se ha observado que con dosis únicas de 5 mg/kg o tres dosis diarias de 1 mg/kg se eliminan los estróngilos adultos sin afectar las formas inmaduras. Dosis de 10 mg/kg eliminan larvas adultas de *Parascaris equorum*. Mientras que *oxyurus* son fácilmente eliminados con dosis de 5 mg/kg; dosis de 20 mg/kg producen poco efecto sobre *Trichostrongylus axei*. En el bovino se observa alta efectividad contra *Dictyocaulus viviparus*, *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Cooperia*; usando dosis de 7.5 mg/kg ataca las fases larvianas y adultas de *Dictyocaulus*.

En el cerdo utilizando dosis de 10 mg/kg, fue eficaz contra larvas y adultos de *Hyostromylus*

y oesofagostomum; también es muy efectivo contra *Ascaris*, pero se requiere hasta 30.0 mg/kg para expulsar a *Trichuris suis*. No afecta al animal preñado ni al feto en desarrollo (cualquier especie).

Combinado con el triclorfon se recomienda para el control de *Gastrophilus intestinalis* y de *G. nasalis*. en el caballo. Combinado con prazicuantel se recomienda en perros y cachorros para el control de ancilostomas, toxocara, dipidilium y *Taenia taeniaeformis*.

**FARMACOCINÉTICA:** En caballos se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal y rápidamente metabolizado a mebendazol-sulfona, fenbendazol y oxibendazol. También se absorbe rápido por vía intestinal en ovejas y vacas. Logrando concentraciones máximas a las 6 a 12 horas y a las 12 y 24 horas en esas especies respectivamente. **CONTRAINDICACIONES:** Cuando se usa combinado con triclorfon se contraindica en caballos que estén sufriendo de cólico, diarrea, constipación de alguna enfermedad infecciosa.

Combinado con prazicuantel se contraindica en animales preñados.

**EFFECTOS ADVERSOS:** En caballos combinado con triclorfon puede producir irritación de la boca con la consecuente salivación, puede presentarse diarrea y cólico. Estos efectos se presentan con más frecuencia cuando el animal se medica con el estómago vacío o cuando se restringe el alimento antes de la dosis.

En perros la combinación febantel con prazicuantel a dosis normal no produce efectos adversos, pero puede presentarse una salivación, anorexia, vómito, signos de deglución, diarrea o heces blandas. La incidencia de estos efectos en perros es de 3%. En gatos puede presentarse con un 10% de incidencia, salivación, vómito, depresión y rechazo de la pasta.

**DOSIS:** PERROS Y GATOS: Combinado con prazicuantel en perros mayores de 6 meses 10 mg/kg de febantel/ 1mg/kg prazicuantel oral por 3 días. Cachorritos y gatitos 15 mg/kg de febantel y 1.5 mg/kg de prazicuantel oral por 3 días.

RUMIANTES: 5 a 10 mg/kg oral

CABALLOS: 6 mg/kg oral repitiendo el tratamiento a las 6 - 8 semanas sobre todo cuando existe la posibilidad de reinfestación.

## ORGANOFOSFORADOS

Farmacos que actúan a nivel enzimático inhibiendo de manera irreversible la enzima colinesterasa (ACe), en consecuencia la Acetilcolina no es destruida y continua estimulando los receptores colinrgicos autonómicos produciendo hipereexcitabilidad, incoordinación y la muerte.

### COUMAFox (Coymaphox, Asuntol, Baymiz, Meldane, Coral, Muscatox)

Este organofosforado posee capacidad antihelmíntica y es útil para atacar parásitos externos. **MECANISMO DE ACCIÓN** Bloquea la colinesterasa de los parásitos y los paraliza para después expulsarlos. En bovinos, ovinos y rumiantes de zoológico es útil contra *Haemonchus contortus*, ostertagia, *Trichostrongylus* y *Cooperia*.

En **aves** es útil contra nematodos del ciego y del intestino; se recomienda su uso en aves de reemplazo mayores de 8 semanas de edad y en ponedoras. Tiene la ventaja de que se puede usar en animales lactantes sin necesidad de retirar la leche del consumo normal. Su desventaja es el poco margen terapéutico, sobre

todo cuando se administra en una toma. Se mezcla en el alimento y no es tóxico. Se tienen informes de que, entre las aves ponedoras comerciales existe mayor sensibilidad en las de color cuando están produciendo huevo.

**DOSIS:** Bovinos: como suplemento (Baymix) 2 mg/mg/día durante seis días. En toma única, 15 mg/kg. En el alimento se mezcla a razón de 144 ppm para controlar la reproducción de la mosca en el estiércol. **Ovejas**: 8 mg/kg en una sola toma. **Aves** (pollo de reemplazo): añadido al alimento 40 ppm o 0.004 % durante 10 a 14 días. Ponedoras, 30 ppm o 0.003% durante 14 días.

Cuando se utiliza en baños o por aspersión para tratar las infestaciones por garrapata, piojos, pulgas, niguas, moscas, etc., se recomienda se utilice de la siguiente manera:

	Aspersión	Inmersión inicial	Inmersión Recarga
Asuntol Líquido	1;1 250	1;1 000	1;500 cada vez que falten 500 l.
Coumafós Líquido			
Asuntol 50	1;1 000	1;1 000	1;1 000

Tanto el coumafós como todos los organofosforados (Triclorfon, Haloxon, Naftalofos, etc.) son capaces de inhibir irreversiblemente la acetilcolinesterasa. Por ello, producen efectos tóxicos que varían desde pequeños temblores hasta la muerte. En la intoxicación aguda hay una acumulación de acetilcolina en el organismo, por lo que la sintomatología será colinérgica, tanto nicotínica como muscarínica (Véase el capítulo 6: sistema nervioso autónomo), y en el sistema nervioso central. Los signos muscarínicos son disnea y broncoconstricción de las pupilas, aumento de la motilidad y de las secreciones gastrointestinales, diarrea, bradicardia y en ocasiones bloqueo cardíaco. Los signos nicotínicos incluyen temblor muscular y espasmos musculares que terminan en una fatiga extenuante, sobre todo a nivel de los músculos intercostales, lo que promueve la disnea y la cianosis. Estos signos nicotínicos son más evidentes que los muscarínicos en intoxicaciones graves, por lo que se puede presentar taquicardia (efecto nicotínico) en lugar de bradicardia (efecto muscarínico). Los signos del sistema nervioso central son evidentes en intoxicaciones leves, en las que se detecta un cambio en el comportamiento del animal. Si no se trata al animal, morirá por asfixia, en virtud de la parálisis de los músculos respiratorios, la broncoconstricción y el aumento de las secreciones bronquiales.

El tratamiento de elección es la atropina 0.45 mg/kg, tres cuartas partes por vía intravenosa y el resto a efecto. Para evitar residuos de los síntomas al metabolizarse la atropina se puede medicar con 2-PAM, un reactivador de colinesterasa (Véase el capítulo: sistema nervioso autónomo). En ocasiones el autor ha tenido la experiencia de medicar animales intoxicados con estos inactivadores de la colinesterasa, y se han logrado buenos resultados añadiendo a la terapia transfusiones de sangre con el propósito de restituir por lo menos en parte los niveles sanguíneos de colinesterasa.

### **HALOXON**, di(2-cloroetil)3-4cloro-4metilcumarin-7-il-fosfato)

Este medicamento organofosforado posee un efecto anticolinesterásico, sobre todo contra *Haemonchus*.

Es un polvo blanco o casi blanco, de ligero olor característico, e insoluble en agua. Se usa para el tratamiento de la gastroenteritis parasitaria. En rumiantes ataca con eficacia a *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Strongylus* *Bunostomum* y *Oesophagostomum*. No afecta a *Oesophagostomum columbianum*. También es muy eficaz contra las larvas inmaduras de *haemonchus*, *Trichostrongylus* y *Cooperia*. Es poco efectivo contra *Chabertia ovina*, *Trichuris*, sp., gusanos pulmonares, *Fasciola* y platelmintos. Administrado con sonda en equinos produce una acción efectiva contra ascáridos y oxiurus; posee además buena capacidad antihelmíntica contra *Strongylus vulgaris* y los estrostrongilidinos pequeños, sobre todo *Triodontophorus* y *Trichonema*. Su efecto es menos confiable contra *Strongylus equinus* y *Strongylus edentatus*. Muestra buena eficacia contra *Gasterofilus*.

En cerdos es útil contra *Ascaris lumbricoides*, *Oesophagostomum* sp. y *Hiostrongylus rubidus*.

En perro y gatos se ha utilizado con éxito el haloxón. Dosis de 17 a 50 mg/kg fueron 100% eficaces contra *Toxocara canis* y *leonina* y m s de 80% contra *Uncinaria stenocephala* y *Toxocara mystax*. Se tienen informes de que aumentar cinco veces la dosis para cachorros de dos semanas, y 10 veces la de perros de cuatro meses de edad. En aves es muy activo contra *Capillaria* sp., poco activo contra *Ascaridia galli* e ineficaz contra *Heterakis*. El haxolón posee un sabor aceptable y se puede mezclar sin problema con el alimento.

Es tóxico a dosis elevadas (750 mg/kg) y se ha descrito que dosis de cinco a 20 veces mayores que las recomendadas inducen parálisis de las extremidades posteriores en ovejas y cerdos por lesión de las vías nerviosas centrales. Sólo dosis excesivas producen la muerte. Es muy tóxico para el ganso. Se ha recomendado no usarlo en combinación con otros medicamentos. Los animales de rastro deben ser sacrificados siete días después del último tratamiento.

**DOSIS:** Caballos, 75 mg/kg; bovinos, 40 mg/kg; ovejas, 35-50 mg/kg; cerdos 50 mg/kg; aves, 50-75 mg/kg; perros y gatos, 50-70 mg/kg.

### **NAFTALOFOS**, Maretin, Rametin)

Es un organofosforado útil sólo en parásitos del abomaso y del intestino delgado de los rumiantes. Su margen terapéutico es estrecho. Produce diarrea a dosis terapéuticas. En ovejas es particularmente activo contra *haemonchus*, para el cual usan 25 mg/kg. Si se aumenta la dosis a 75 mg/kg, aumenta la acción antiparasitaria y actúa de modo efectivo contra la quinta larva y los adultos de *Hamonchus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis* y *Cooperia pectinata*. Es poco activo contra *Nematodirus* e inefectivo contra *Oesphagostomum* y *Chabertia*. En bovinos es muy útil contra *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus colubriformis*; su eficacia disminuye contra *Trichostrongylus axei* y *Ostertagia ostertagi*; su efecto contra *Oesophagostomum* es variable. En caballos sólo es efectivo contra *Parascaris*. En **aves** es muy tóxico, además de poco eficaz como antiparasitario.

**DOSIS:** Bovinos: bucal de 50 a 75 mg/kg, dosis única útil contra *Haemonchus*. En el alimento, de 10 a 20 mg/kg/día durante seis días seguidos para *Cooperia*, *Haemonchus* y *Trichuris*. Ovejas: 75 mg/kg; reducir a 25 mg/kg si *Haemonchus* es el principal parásito.

**CRUFOMATE**, (Ruelene)

Organofosforado, útil como antihelmíntico y contra las miasis. Por vía bucal es útil contra *Haemonchus*, *Cooperia*, *Bunostomum* y *Trichuris*; es menos eficaz contra *Trichostrongylus axei* y *Oesophagostomum radiatum*. Para el control de la mosca se aplica localmente.

**DOSIS:** Bovinos: bucal 40 mg/kg.

**DICLORVOS**, (Vapona, DDVP, Atgard)

Este organofosforado no es muy volátil pero se destruye con facilidad por los agentes oxidantes y por hidrólisis al ponerse en contacto con el agua. Se debe guardar bajo continua refrigeración.

Se usa como antihelmíntico en perros, gatos, cerdos y caballos. Con el método de plasticización se mezcla con una resina vinílica (usualmente el cloruro de polivinilo) con el fin de permitir su administración para que se libere lentamente en la luz del intestino. Al liberarse se difunde hacia los jugos entéricos y al organismo en general. Se usan pastillas de liberación rápida para perros por poseer éstos un tubo digestivo corto; y pastillas de liberación lenta para la medicación de equinos. La liberación continua de DDVP permite un contacto continuo con los parásitos, los cuales sucumben a su efecto anticolinérgico. Se excreta en las heces, en las cuales puede encontrarse el medicamento y aun las pastillas, y en esta forma evita el desarrollo de los insectos al actuar en su medio de subsistencia o de vida cíclica. En el perro y el gato ataca a los ancilostomas y ascáridos, pero de debe evitar su uso en lactantes de menos de 0.5 kg o menores de 10 días de nacidos. Se ha usado con éxito a razón de 30 mg/kg cada dos semanas en el tratamiento de la sarna demodéctica. En cerdos es muy útil contra *Ascaris summ*, *Oesophagostomum*, *Trichuris suis* y las formas maduras de *Hiostrongylus rubidus* y *Ascarops strongylina*; no es activo contra *Macrocantorhynchus hirudinaceus* o *Strongyloides mansoni*, y no ataca a las larvas en migración ni a las que se embeben en la mucosa gástrica. Es útil medicar a las marranas cuatro días antes del parto y tres semanas después.

En el caballo es útil contra *Strongylus vulgaris*, *Strongylus equinus*, *Parascaris equorum*, *Oxiurus equi*, *Probstmayria vivipara*, *Gasterophilus intestinalis* y *Gasterophilus nasalis*. En rumiantes **no** se recomienda el DDVP porque las dosis 100% antihelmínticas (10 mg/kg en un día) inducen disminución de la ganancia del peso, y a dosis menores (2 mg/kg en un día) no surten efecto antihelmíntico satisfactorio. En aves no se usa porque retienen las capsulillas de resina en la molleja. No se debe usar junto con otros fosforados orgánicos, antihelmínticos, tranquilizantes o relajantes neuromusculares.

No se administre a animales con diarrea, estreñimiento, con cólico o con obstrucción entérica. Se conocen numerosos casos de intoxicación por diclorvos cuando está contenido en collares antipulgas de perros y gatos.

dosis de diclorvos

En pastilla grande para caballos, 31 a 40 mg/kg.  
En forma de pasta, si se le encuentra en el mercado, 20 mg/kg.  
En gel para potros, 20 mg/kg o 10 mg/kg cada tres semanas.  
En pastilla para cerdos, 11 a 22 mg/kg.  
En pastilla para perros, 27 a 33 mg/kg.  
En pastilla para cachorros y gatos, 11 mg/kg.

### **METRIFONATE**, (triclorfón, neguvón)

Compuesto organofosforado, en forma de polvo amarillo pálido cristalino, de olor característico. Es un anticolinesterásico muy potente. Muy tóxico cuando es inhalado, deglutido o al entrar en contacto con la piel. Para evitar su absorción, lávese la piel con agua y jabón. Es poco soluble en agua.

**USOS** Posee capacidad insecticida y antihelmíntica y puede ser absorbido por la piel y por el intestino. Como insecticida es eficaz contra muchos ectoparásitos, ya sea aplicado en la piel o por vía bucal, pero en este caso no sirve para tratar la ectoparasitosis porque rápidamente se metaboliza y no persiste en la piel, por tal razón se utiliza contra parásitos que no se multiplican en el huésped o dentro de él. Es muy útil contra las miasis profundas por *Hipoderma* sp., *Cochliomyia hominis*. Se aplica en solución 2%, en el lomo del animal, con cepillo, para asegurar que el medicamento entre en contacto con la piel. Se aplica en proporción de 1 litro por cada 200 kg. Se puede dar en tomas. A dosis de 80 mg/kg mata a la mayoría de las larvas migrantes, pero puede causar efectos tóxicos en algunos animales. En áreas donde las miasis son endémicas protejanse las heridas con gasas embebidas con metrifonate al 1%. En caballos se usan tomas de 30 a 40 mg/kg para atacar gasterófilos. En ovejas, basta una toma de 70 a 80 mg/kg para expulsar *Oestrus ovis*. Contra *Ostertagia* en vacas se administra en tomas de 80 mg/kg. Esta dosis también controla a *Cooperia oncophora*, *Busnostonum flebotomum* y *Trichuris* sp. Una dosis de 40 mg/kg es suficiente para atacar *Haemonchus* y *Oesophagostomum radiatum*. En ovejas y cabras, el metrifonate no es útil porque su margen terapéutico es muy bajo y causa toxicidad, pero se administra a razón de 50 a 60 mg/kg de peso para controlar *Haemonchus contortus*, aunque es ineficaz para atacar a otros parásitos. Durante una hora provoca una estimulación parasimpática en virtud de su capacidad anticolinesterásica. Los síntomas de toxicidad ya han sido descritos (véase Coumafox).

**DOSIS:** Como insecticida por vía oral:

Equinos: 30 a 40 mg/kg.

Bovinos: 80 mg/kg.

Ovejas: 70 a 80 mg/kg.

Como antihelmíntico por vía oral:

Bovinos: 40 a 80 mg/kg.

Ovejas y cabras: 50 a 60 mg/kg.

Por inyección subcutánea.

Bovinos: 20 a 30 mg/kg.

En peces, contra los parásitos comunes internos y externos, se aplica a razón de 0.25 ppm en la pecera.



Perro: Se puede utilizar la presentación comercial conocida como ProSpot en donde el triclorfon viene disuelto en disulfuro de metilo y se aplica tópico en el dorso 1 a 3 gotas con intervalos de 21 días para el control de la mosca hematofaga y de la sarna demodéctica. Asimismo controla los parásitos externos.

### **CITRATO DE DIETILCARBAMACINA**

Es un derivado de la piperacina y ese presenta como polvo blanco o cristalino, inodoro y de sabor ligeramente ácido; es sin olor y soluble en agua. Se utiliza contra *Dictyocaulus viviparus* de las vacas y *Dictyocaulus filariae* de ovejas. Su principal uso se encuentra en el tratamiento contra la *Dirofilaria* spp., *Toxocara canis* y *Toxocara cati*. Es muy útil en las bronquitis parasitarias al atacar a las larvas y adultos jóvenes de *Dictyocaulus* spp. Debido a que los cambios patológicos pulmonares, producidos por las larvas pueden ser muy graves, el uso de la dietilcarbamacina tiene un alto valor terapéutico al inicio de la infestación parasitaria y permite a la vez el desarrollo inmunitario del animal. Contra las microfilarias de *Dirofilaria immitis* es en extremo eficaz, pero no tanto para *Dirofilaria repens*. Para las filarias adultas se utilizan los arsenicales o la ditiazanina. La dietilcarbamacina se administra por vía intramuscular (tres días seguidos) o combinada por vías intramuscular y oral (un día intramuscular y dos días oral). En el perro y el gato afectados de filariasis se obtiene un excelente resultado si se administra en pequeñas dosis orales dos o tres veces al día, durante dos meses. Para las ascariasis del perro y del gato se administra una dosis de 50 mg/kg. Los gatos jóvenes requieren la mitad de la dosis. No es necesario guardar ayuno o recetar purga. Para inyección se usa al 40% peso/volumen y por vía oral en pastillas. Se almacena en frascos cerrados. Es relativamente no tóxica.

**DOSIS** oral o intramuscular: Vacas y ovejas: 20 mg/kg. Perro y gato: oral, 10 a 50 mg/kg. Profiláctica contra filariasis en perro 7 mg/kg dosis total diaria.

### **ACEITE DE QUENOPODIO, (epazote)**

Este aceite se obtiene por destilación al vapor de las plantas de *Chenopodium ambrasicoides*, L. var., antehelmínticum, Fam. Chenopodiaceae, las cuales deben estar en plena flor y fruto. No se usan las raíces.

El aceite de quenopodio debe contener no menos de 70% de ascaridol, el componente antihelmíntico esencial. Es útil contra *ascaris* y *estróngilos* de los caballos, los áscaris del cerdo y *Toxocara canis*. Sin embargo la piperacina es mejor para atacar áscaris y la fenotiazina para atacar *estróngilos*. No ataca a los platelmintos ni a los gusanos ganchudos. El aceite de quenopodio se administra previo ayuno y junto con un purgante. En caballo se prefiere usar aceite mineral, y en perros aceite de ricino. El purgante es muy importante porque el aceite de quenopodio inhibe la peristalsis además de que es hepatotóxico. Se debe administrar el alimento una vez que el purgante haya producido su efecto. Es necesario repetir el tratamiento a los 7 o 10 días.

En los animales muy jóvenes, muy viejos y muy débiles, se utilizarán con cuidado y reducirán lo más posible las dosis. No se debe administrar a gatos porque son muy susceptibles. El aceite de quenopodio se administra en cápsulas o diluido con aceite de ricino, aceite mineral o aceite de linaza. La solución se ajustará de manera que contenga no menos de 3.25% peso/volumen de ascaridol. Sus efectos tóxicos son variados: irritación gastroentérica aguda, vómito, disnea, y en ocasiones postración y muerte. El riesgo de toxicidad disminuye si se administra una dieta rica en carbohidratos durante unos días previos al día del tratamiento. En caso de envenenamiento, adminístrese una purga salina mediante enema; manténgase al animal abrigado y en un lugar suficientemente tibio. Se guardará el medicamento en compartimientos herméticos llenos hasta rebasar, protegidos de la luz y en lugar fresco.

**DOSIS:** Equinos: 3.5 cc/100 kg. Cerdos: 0.1 cc/kg. Perros: 0.1 cc/kg, no m...s de 2 cc.

### **CIACETACIDA** (cianaceto hidracida)

Es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, ligeramente soluble en agua. Como antihelmíntico es útil contra *Dictiocaulus viviparus* de las vacas, *D. filariae* de ovejas y cabras; *Protostrongylus rufescens* de ovejas, y *Metastrongylus apri* de cerdos. No afecta a *Muellerius capillaria* ni a *Neotrongylus linearis* (parásitos del pulmón). Tampoco afecta a las larvas en migración. Este medicamento paraliza a los parásitos sin matarlos. Una vez inmovilizados, el movimiento ciliar los expulsa y salen del organismo al toser el animal. Es útil para prevenir y tratar la parasitosis pulmonar. Se administra por vía oral, y cuando existe un brote de la enfermedad debe medicarse 3 días consecutivos, pero si los pastos están muy infestados debe repetirse el tratamiento cada mes. El ganado joven se medica 3 días seguidos cada mes. A dosis terapéutica no produce efectos secundarios. Dosis tóxicas excesivas pueden producir convulsiones. Estas se contrarrestan con pentobarbital y vit. B6 intravenosa.

**DOSIS:** Oral: 17.5 mg/kg. Oral máxima: vacas 5 g.; ovejas, cabras y cerdos, 1 g.

### **HIROXINAFTOATO DE BEFENIO**, benzildimetil-(2-enoxietil)-amonio-3-hidroxi-naftaleno-2-carbohidrato

Es un polvo inodoro, amarillo cristalino, de sabor amargo e insoluble en agua. Este antihelmíntico es utilísimo para tratar la gastroenteritis parasitaria en corderos y terneros. Muy efectivo contra las formas inmaduras y adultas de *Nematodirus* sp. que afecta a corderos. Es muy eficaz contra *Haemonchus contortus*, *Ostertagia* sp., *Trichostrongylus axei*, *Cooperia curticei* y *Oesophagostomum* sp. En las terneras ataca muy bien a *Cooperia* pero su efecto es variable contra *Ostertagia* sp. y *Bunostomum phlebotomum*. En el perro ataca a *Ancilostoma* y *uncinaria*. En el cordero se administra en tomas a intervalos de tres semanas durante la época de mayor frecuencia parasitaria por *Nematodirus*. Para prevenir las gastroenteritis parasitarias se aplica cada mes. En el tratamiento de la gastroenteritis basta con una sola dosis. Puede causar vómito en el perro.

**DOSIS:** Cordero: hasta de 30 a 35 kg. £sense 5 g. Terneras: 250 mg/kg, no MÁs de 60 g.

## FASCIOLICIDAS

TETRACLORURO DE CARBONO    NITROXINIL  
DIAMFENETIDINA            OXICLOZANIDA  
HEXACLOROFENO            CLIOXANIDE  
HEXACLOROETANO          RAFOXANIDE  
NICLOFOLAN

### **TETRACLORURO DE CARBONO** (tetraclorometano)

Es un líquido incoloro, volátil, de olor característico y de sabor ardiente; ligeramente soluble en agua. No es corrosivo ni inflamable. Como parasitario encuentra uso especial contra *Fasciola* y *Bunostomum* en ovejas y vacas. Es útil contra la *Ascaridia* y el gusano del buche de gansos, *Admidostomum*. Se ha usado contra *Toxocaris* y *Toxocara*, *Ancylostoma* y *Uncinaria*, y la piperazina para ascáridos.

Para tratar fasciolosis en ovejas no es necesario ayuno ni purga. El tetracloruro de carbono mata a la *fasciola* y permite su expulsión, pero no ataca a las formas inmaduras y es indispensable repetir el tratamiento cada mes. En fasciolosis aguda y cuando las ovejas están sanas y fuertes se pueden administrar 10 cc, cantidad que acaba con muchas formas inmaduras de *Fasciola*. Cuando los pastizales están muy infestados, se recomienda medicar cada mes desde agosto hasta abril. Cuando la parasitosis en ovejas es producida por *Bunostomum* es recomendable observar el efecto del tetracloruro de carbono (5 a 10 cc) en unos cuantos animales para averiguar si resisten al medicamento. Si la resisten, entonces se procede a medicar a todos. Se puede administrar al perro, previo ayuno de 12 a 16 horas y luego aplicarle un purgativo salino (no aceitoso).

El tetracloruro de carbono se disuelve en aceite mineral, a una concentración de 20% generalmente se obtiene en cápsulas de gelatina. Se evitará romper la cápsula en la boca del animal porque le causaría anestesia por inhalación. Las vacas son muy susceptibles a su efecto tóxico. No usar en cerdos ni gatos, son animales especialmente susceptibles. En perros es generalmente seguro, pero puede haber casos fatales con dosis bajas. El efecto fatal en perros se ha asociado con estados de hipocalcemia, y se acentúa con el frío.

Los animales preñados y lactantes presentarán signos de toxicidad aún cuando tengan buen pasto o estén recibiendo concentrados. Los signos son variables, pero pueden consistir en diarrea, ataxia, mareo, hiperestesia, espasmos tetánicos, colapso cardiovascular y coma. La muerte sobreviene tres a cuatro días después de la medicación con tetracloruro de carbono. El riesgo de toxicidad puede ser abatido si se disminuye la ingestión de proteínas y grasas por unos días antes de la administración. En casos de envenenamiento accidental se debe administrar borogluconato de calcio por vía intravenosa. Se debe guardar el tetracloruro en frascos herméticos protegidos contra la luz.

DOSIS: oral: Ovejas y cabras: 1 a 5 cc. Aves: 1 a 5 cc. Perros: 0.1 0.2 cc/kg.

dosis intramuscular: Vacas: 0.1 cc/kg, pero no más de 30 cc. Ovejas: 1 a 3 cc.

### **DIAMFENETIDINA (coriban)**

Desde 1971 se sabe que este compuesto es eficaz contra las formas inmaduras de *Fasciola hepática*, pero no contra la forma adulta. Se absorbe bien por la vía bucal y se difunde hacia todos los tejidos del organismo; alcanza su concentración máxima en la bilis y en la vesícula biliar a los tres días de su administración.

La diamfenetidina es deacilada en el hígado para formar un metabolito aminado, el cual es muy activo contra el parásito. Da una efectividad de 100 % contra fasciolas de 3 días de edad hasta fasciolas de 9 semanas cuando se usan dosis de 100 mg/kg. Su efectividad va disminuyendo conforme la fasciola es más madura. Esto induce a pensar que este medicamento es 100% activo contra formas inmaduras, combinado con otro que sea igualmente efectivo contra las formas maduras, por ejemplo Rafoxanide. O bien, utilizarlo como profiláctico. Este último uso se ha extendido en zonas endémicas. Para lograr un éxito total contra fasciola es imprescindible controlar también la zona infestada previniendo toda forma de fasciolosis en los animales. Debe pasar por lo menos una semana antes de sacrificar a los animales medicados. Se puede usar en ovejas sanas o enfermas.

DOSIS: Ovejas: oral, 100-150 mg/kg (en zonas infestadas se repetir cada seis semanas)

### **HEXACLOROFENO**

Polvo blanco o amarillento pálido y cristalino. Es inodoro, pero algunas veces posee un ligero aroma fenólico; es insoluble en agua y se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Puede ser bactericida y antihelmíntico. Se usa sobre todo para tratar infestaciones por *Fasciola* y *Moniezia*. En vacas y ovejas infestadas con fasciola se administra en tomas de aceite sin necesidad de ayunar. No ataca al parásito en sus fases larvarias generalizadas. Es mucho más seguro que el tetracloruro de carbono. Como bactericida ataca preferentemente a gram positivos y se usa como descontaminante de la piel intacta. Mantiene su actividad germicida en jabones líquidos y sólidos 1 a 2%; asimismo es incorporable a ungüentos, lociones (aceite en agua) y cremas. Disuelta en alcohol es muy útil para tratar micosis de la piel. Una mezcla de 0.5% de hexaclorofeno y 0.5 de diclorofeno en alcohol es muy efectiva contra hongos patógenos. A dosis terapéutica no presenta problemas de toxicidad, pero en sobredosis puede causar anorexia y letargia, y en tres o cuatro veces más de la primera puede ser fatal. Se tienen informes de hipersensibilidad individual al hexaclorofeno. En animales débiles y con disfunción hepática se debe reducir la dosis a la mitad y repetir dos o tres veces el tratamiento con intervalo de una semana. Almacenar en compartimientos herméticos y protegidos de la luz.

DOSIS: Vacas y ovejas: oral, 10 a 15 mg/kg.

La toma de hexaclorofeno se prepara como sigue:

Hexaclorofeno 50 g.

Vaselina líquida 150 ml.

Aceite vegetal aforar a 1 000 ml.

Disuélvase el hexaclorofeno en la vaselina líquida y un poco de aceite vegetal, a una temperatura de 20, 30 °C o más si es necesario. Afórese según sea necesario.

## **HEXACLOROETANO**

Se presenta en forma de cristales casi incoloros o en forma de polvo cristalino sin sabor que huelen a alcanfor. Deriva del hexaclorofeno. Se utiliza contra *Fasciola* en rumiantes. Para vacas es más seguro que el tetracloruro de carbono. Se absorbe en el intestino y se excreta en la bilis. Ataca a *Fasciola* sp. incluyendo parásitos no adultos. No ataca a las formas inmaduras. También es efectivo contra *Haemonchus* pero no contra nematodos y otros platelmintos. Se administra en tomas. En zonas muy contaminadas se instituye una medicación mensual con hexacloroetano sin necesidad de que ayunen los animales, pero se prefiere medicar muy temprano, unas tres horas antes de darles la comida. Se evitarán los alimentos oleosos. Los animales alimentados con dietas proteicas fuertes pueden responder con signos de toxicidad, como mareo y anorexia, pero los signos desaparecen con rapidez. A veces se presentan reacciones secundarias de sensibilidad al hexacloroetano. Animales débiles o con lesión hepática son muy susceptibles y pueden sufrir colapso poco después de administrárseles el hexacloroetano.

DOSIS: Vacas: 15 a 90 g. Ovejas y cabras: 8 a 20 g.

## **NICLOFOLAN** (meniclofolan, bilevon)

Es un análogo del hexaclorofeno, muy eficaz contra *Fasciola* hepática en ovejas<sup>7</sup>, bovinos y cerdos, pero su dosificación debe ser muy cuidadosa. Puede afectar a formas inmaduras de *F. hepática*, aunque a dosis mayores y con riesgo de toxicidad. Los signos de toxicidad pueden ser fiebre, taquipnea, sudación y muerte en dos o tres días.

**DOSIS:** Ovejas: 4 mg/kg. Bovinos: 3 mg/kg. Cerdo: 3 a 5 mg/kg.

Cuando se administre a animales lactantes se excreta en la leche y en consecuencia la leche se debe descartar y evitar que llegue al consumo humano en donde los límites marcados de tolerancia son 0.01 ppm.

## **NITROXINIL** (trodax)

Este compuesto es muy eficaz contra *Fasciola* hepática en sus formas maduras e inmaduras, no menores de cuatro a seis semanas de edad; también ataca a *Fasciola* gigantea y tiene efectos antihelmínticos, pues ataca a *Haemonchus* contortus. En perros resulta muy eficaz contra *Ancylostoma caninum*, pero no contra otros helmintos. Para tratar fasciolosis de ovejas y vacas. Se administra por vía subcutánea en solución al 34% para vacas, y al 20% para ovejas. No es recomendable en vacas productoras de leche para consumo humano; las vacas para rastro deben ser sacrificadas 30 días después del último tratamiento. Hay que tener cuidado de no exceder la dosis recomendada en animales que sufren fasciolosis avanzada. El medicamento en solución tiñe de amarillo la lana del borrego. La dosis máxima tolerada es de 50 mg/kg, la dosis letal fue de 55 mg/kg. Cuando se aplicó en dosis de 10 mg/kg no produjo adversos en la fertilidad ni en la viabilidad de los embriones y fetos bovinos. Asimismo se administró a intervalos de 30 días por 8 meses sin afectar el rendimiento reproductivo ni la gestación en vacas y vaquillas.

dosis subcutánea en Su sal eglumina: Vacas, camellos y ovejas: 10 mg/kg, que se repite. Si es necesario a intervalos no menores de cuatro semanas. Perros: 10 mg/kg en solución al 10% por vía subcutánea.

### **OXICLOZANIDA**

Es un compuesto cristalino blanco, no microscópico, y prácticamente insoluble en agua. Es soluble en acetona, alcohol, tolueno y xileno. Es un compuesto estable. Muy útil contra adultos de fasciolas hepática y gigantea de vacas y ovejas<sup>37</sup>. Se absorbe rápido por el intestino, se concentra en hígado, riñón e intestinos y se excreta como un metabolito activo en la bilis. Parece producir su efecto en el parásito al interferir con los procesos de oxidación fosforilativa. Se usará continuamente si se detecta la enfermedad; medicando a todo el hato o a todo el rebaño de borregos en tomas que se repitan cada seis semanas durante la época del año en la que la parasitosis por Fasciola muestre su mayor frecuencia. Los animales confinados para engorda serán medicados el día en que se inicia su confinación y se repetirá la dosis a las seis a ocho semanas. Si se presenta un brote agudo de fasciolosis se debe instituir el tratamiento de emergencia: aumentar a cuatro veces la dosis terapéutica usual. Dosis excesivas inducirán diarrea y anorexia. En vacas lecheras la producción disminuye durante dos o tres días. Las ovejas y vacas cuya carne se destina al consumo humano no se sacrificarán sino hasta 14 a 15 días después del último tratamiento. Se puede usar en animales preñados y débiles. En animales con daño hepático grave puede producir la muerte, lo cual tiene mucha importancia si se toma en cuenta que la cirrosis y la fibrosis de los conductos biliares son lesiones típicas inducidas por la infestación por Fasciola.

DOSIS: Bovinos: oral, 10 mg/kg no más de 3.5 g (máximo 60 mg/kg). Ovejas: oral, en infestación crónica 10 - 15 mg/kg. En infestación aguda 60 mg/kg (no más de 60 mg/kg).

### **CLIOXANIDE**

Es muy activo contra formas inmaduras y adultas de Fasciola hepática, pero se requieren dosis elevadas (muy tóxicas) para atacar a las fasciolas de cuatro y seis semanas. Las ovejas sucumben al efecto tóxico del clioxanide a dosis de 40 - 135 mg/kg. El máximo de la dosis recomendable es 40 mg/kg administrable a ovejas preñadas, parturientas y lactantes.

### **RAFOXANIDE**

Es un polvo blancuzco, cristalino, que se usa contra formas inmaduras y adultas de Fasciola hepática y Fasciola gigantea, aunque también es activo contra Haemonchus y Oestrus ovis. Se absorbe bien por el intestino y no es metabolizado por la vaca ni la oveja. Presenta una vida media biológica de cinco a 10 días en la oveja. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción contra la Fasciola, pero se sabe que, al igual que otras fasciolacidas, interfiere con la formación de compuestos de alta energía, como el ATP, ADP y otros nucleótidos. Este efecto es suficiente para matar la fasciola. A dosis de 80 mg/kg en vacas produce anorexia y diarrea, y en ovejas las dosis mayores de 45 mg/kg provocan cataratas oculares y ceguera.

DOSIS: Bovinos: 7.5 mg/kg oral. Ovinos: 7.5 mg/kg oral.

Se puede combinar con el tiabendazol y usar junto con organofosforados y bauxos arsenicales.

presentación comercial.

### **BITIONOL** (Véase anticestódicos)

#### **CLORSULON**

Es una benzenosulfonamida con el nombre químico de 4-amino-6-tricloetil-1,3-benzenodisulfonamida.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** En los trematodos susceptibles inhibe a las enzimas glicolíticas 3 fosfoglicerato kinasa y a la fosfoglicero mutasa interfiriendo con la vía del ciclo de Emden-Myerhof. De esta manera el trematodo carece de sus elementos energéticos y muere. Parece que no afecta a los animales preñados o su producto. **USOS:** Ataca a las formas inmaduras y adultas de Fasciola hepática en los bovinos. No es efectivo contra las formas inmaduras con edad menor de 8 semanas. Es efectiva contra Fasciola gigantica y F. magna en ovejas. No ataca al trematodo del rumen Paramphistomum. **FARMACOCINÉTICA:** Después de la administración oral en vacas se absorbe rápido con niveles máximos en 4 horas. 75% se encuentra en el plasma y 25% en los eritrocitos. Los niveles máximos en el trematodo se logran a las 8 - 12 horas.

**DOSIS: VACAS:** 7 mg/kg oral depositando la suspensión en la parte posterior de la lengua.

**OVEJAS Y LLAMAS:** 7 mg/kg oral

#### **PIRIMETAMINE**

Es una aminpirimidina estructuralmente relacionada con el trimetoprim.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Es un antagonista del ácido fólico inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza la conversión del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico. **USOS:** Solo o en combinación con sulfas en el tratamiento de la toxoplasmosis en pequeñas especies. En caballos se usa para el tratamiento de la mieloencefalitis por protozoarios también llamada toxoplasmosis equina.

**FARMACOCINÉTICA:** Pocos datos en veterinaria, pero se absorbe bien y se distribuye principalmente a riñones, hígado, bazo y pulmones.

**DOSIS: PERROS Y GATOS** 0.5 a 1 mg/kg oral una dosis diaria por dos días, después 0.25 mg/kg oral una al día por dos semanas.

**CABALLOS:** 0.1 - 0.2 mg/kg oral una al día con trimetoprim sulfas dos veces al día, tratamiento es prolongado hasta 2 meses.

#### **METOPRENO**

Análogo sintético de la hormona juvenil ecdisona, hormona que promueve el cambio metamorfoso que regula el crecimiento de los insectos (RCI) bloqueando la síntesis proteica (síntesis vitelógena) sobre la acumulación en la grasa corporal y la hemolinfa. Acciones que impiden al parásito llegar al estadio adulto.

Es de uso exclusivo tópico en asociación con DDVP y propoxur en presentación de aerosol tópica. En perros y gatos se aplica solo una vez.

Es insecticida y también contra ácaros.  
Su margen de seguridad es muy amplio

### **FIPRONILO**

Antagonista del GABA se fija al receptor a nivel del interior del canal ionóforo de cloro. Este efecto inhibe el flujo intracelular del ion cloro provocando la muerte de parásito por hiper excitación.

Su presentación es en forma tópica y en polvo, la presentación tópica es al 10% en pipetas de 13.3 mg/kg para perros y de 25 mg/kg para gatos.

En perros protege con Ctenocephalides durante 2 a 3 meses, mientras que protege por un mes contra Rhipicephalus sanguineus, xodes recinus (Borreliosis) y Dermacentor reticulatus.

En gatos contra pulgas por 5 semanas.

En polvo al 1% para uso en bovinos, aplicado en la línea dorsal desde la nuca hasta el maslo de la cola en dosis de 1 mL /10 kg, protegiendo por 6 semanas contra infestaciones de B microplus y D hominis; 4 semanas contra H irritans, 42 días contra B bovis y L Vitali y 10 días contra C hominivorax.

Los perros traído al rascarse distribuyen en el pelo el medicamento, además de que el fipronilo se concentra como reserva en las glándulas sebáceas.

No es apropiado su uso en bovinos lactantes y durante el primer trimestre de lactación.

Fipronilo añadido a bloques de avena (0.005% (50 mg/kg) o en alimentos para roedores redujo la cantidad promedio de pulgas en perros de praderas (95 – 100%) con una duración eficaz de 30 días [doi.org/10.1111/jvec.12252](https://doi.org/10.1111/jvec.12252).

### **AMITRAZ**

Efectivo contra artrópodos en los que actúa como agonista de los receptores octoaminérgicos moduladores de la excitabilidad muscular, en especial contra ácaros de la sarna y garrapatas. Como resultado del metabolismo aparece un metabolito desmetilado, que es más potente que el amitraz, responsable final del efecto farmacológico del amitraz. Este fármaco también tiene un efecto inhibitorio sobre las prostaglandinas. Estos efectos por acción directa sobre los mismos receptores en el útero interfieren la oviposición y la eclosión de los insectos. El ácido estomacal afecta la estructura del amitraz, entonces no es aconsejable administrarlo por vía oral.

Es metabolizado en el hígado y sus metabolitos son llevados por orina y bilis para su excreción.

Lesiones en la piel pueden facilitar la absorción percutánea del amitraz.

Se aplica por aspersion disuelto en aceites miscibles, pero su inestabilidad química obliga a realizar la aspersion o inmersión de manera inmediata. Si se agrega hidróxido de calcio para el baño de pies, elevando el pH permite que el amitraz mantenga su efectividad por tiempo prolongado.

## **INHIBIDORES DE LA QUITINA**

### **FENOXICARB**



El FENOXICARB es un inhibidor del desarrollo de los insectos del tipo de los análogos de la hormona juvenil, pero al mismo tiempo es también químicamente un carbamato.

INSECTICIDA que en pulgas y otros insectos actúa por contacto e ingestión como un análogo de la hormona juvenil ampliamente utilizado en el control fitosanitario agrícola. Por su modo de acción impide la metamorfosis a estado adulto, interfiere con las mudas de las larvas y también es ovicida. Su degradación tanto en agua como en campo es relativamente rápida (menos de 24 horas), 60 segundos de contacto con huevecillos de pulgas son incapaces de embrionar. Se le considera larvicida, inhibidor del desarrollo.

En equino no se utiliza y en mascotas se usa poco en pipetas- Pero encuentra utilidad en higiene pública y doméstica. En agricultura encuentra mucha utilidad en fruticultura y viticultura.

## FLUAZURON

Inhibidor de la síntesis y el depósito de quitina por inhibición irreversible de enzimas específicas en artrópodos. Estos son incapaces de promover la ecdisis, pierden hemolinfa, se obscurecen y la deshidratación los mata. En *B. Microplus* afecta la función de las glándulas salivales interfiriendo con la alimentación.

En cerdos con sarna sarcóptica tiene efectos moderados, pero reduce las lesiones en la piel y en el número de ácaros presentes [doi.org/10.1186/1756-3305-5-40](https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-40).

Inhibe la síntesis de cutícula nueva en *Rhipicepalus sanguineus*, y en las células del intestino medio inhibiendo los procesos digestivos. También interfiere con el desarrollo de las ninfas, evitando la emergencia de adultas después de la ecdisis periódica. [doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.01.008](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.01.008).

En aplicación conjunta con ivermectina no fue útil en el tratamiento de la demodicosis canina [doi.org/10.1590/S0100-736X2014001100011](https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014001100011).

Se recomienda para controlar *Boophilus microplus* y *Amblyoma* en el ganado bovino, presentando un efecto residual de más de 40 días

### Dosis

Bovinos 5 mL de la solución al 2.5% por cada 50 kg, aplicando la solución en dos franjas de la piel, desde la cruz hasta la grupa. La absorción es muy activa por vía transdérmica y oral. Se distribuye por el plasma alcanzando niveles elevados en la grasa corporal. Se excreta en las heces sin cambio en su estructura molecular y asimismo se encuentra en la leche del animal tratado.

## CYROMAZINE

Sus propiedades de Regulador del Crecimiento (IGR) de los insectos está limitada a las moscas (del excremento, moscardones o moscardas de la carne, moscas azules o verdes), No afecta a la mayoría de los otros órdenes de insectos benéficos,

Bloquea la formación de la cutícula nueva en las larvas de las moscas, Afecta el proceso de muda en las larvas de las moscas en la primera y segunda fase, y la mosca no sobrevive.

En caballos la ciromazina se administra al 2.12% en los pellets de alimento, con una dosis calculada de 300mg/caballo, asimismo se puede administrar a razón de 600 mg/caballos cada tercer día.

Es útil para el tratamiento de la majada contra mosca de casa y la del establo, aplicado alrededor de los caballos, en los establos, y en las instalaciones para caballos.

**SE DEBE TENER CUIDADO DE NO CONAMINAR AGUA, ALIMENTO Y NO APLICARLO DIRECTO AL AGUA.**

En gallinas se usa como premezcla en el alimento al 1% y como concentrado líquido al 2%. Se aprueba su uso en alimento de gallinas ponedoras y de engorda a razón de 0.5 Kg/tonelada, La ciromazina pasa por el ave y es depositada en la majada, en donde controla las moscas. Para usarlo en las premisas (instalaciones) se usa en aspersión al 0.1%, para controlar las larvas de las moscas presentes en los restos de alimento, en las pilas de aves muertas y en las áreas de acumulo de excremento.

En gránulos secos solubles al 2% para se recomienda para instalaciones de bovinos, porcinos, y aves Se dispersan en todos lados o se solubilizan y se asprsan.

### **DIFLUBENZURON**

Pesticida inhibidor de la biosíntesis de quitina, lo que impide deshacerse de la piel vieja, entonces las larvas y las pupas se mueren. En las hembras de insectos les impide la oviposición.

Se usa en caballos adicionado a la dieta para el control de la mosca casera, en el excremento se excreta y controla las moscas. La dosis es de 6.8 mg/50kg.

### **LUFENURON**

Inhibidor del desarrollo de los insectos interfiriendo con la biosíntesis de quitina.

Se recomienda en perros y gatos para controlar las pulgas, en perros desde las 4 semanas de edad y mayores. Se administra por vía oral cada 30 días.

Se puede administrar por inyección en gatos, aplicado cada 6 meses para controlar las pulgas.

Es muy lipofílico almacenándose en la grasa para redisbuirse hacia la sangre, las pulgas adultas ingieren el lufenuron, y pasa hacia el ovario de la pulga. Los huevecillos de pulga no eclosiona y si lo hace se muere en la primera muda.

Se seguro en el perro y gato.

Se combina con nitenpyram y con milbecim oxime para el control de pulgas y parasitos internos en el perro.

### **(S)-METHOPRENE**

Inhibidor del crecimiento en los insectos de baja toxicidad en mamíferos. Actúa imitando la hormona de crecimiento juvenil del insecto parando el desarrollo de la

larva la cual después muere. Es ovicida y larvicida contra pulgas. Se degrada con la luz del sol (UV), se usa en collares antipulgas en perros, en sprays, champus y para aspersar instalaciones. En Ganado bovino se usa en premezclas alimenticias, controlando la mosca del cuerno y del estiercol. En ovejas no se recomienda porque las premezclas traen mucho cobre.

### **SINERGISTAS**

Estos compuestos no son tóxicos y no ejercen efectos contra los insectos, pero se combinan con insecticidas para aumentar su capacidad insecticida. Sobre todo combinados con piretroides, aumentando en estos hasta en diez veces.

#### **N-Octyl Bicycloheptene Dicarboximide (MGK 264)**

Inhibe la detoxificación microsomal de los insecticidas, aumentando su toxicidad, Para aplicar en bovinos, ovejas, cabras, caballos, porcinos, perros y gatos. También aplicable en instalaciones para el control de insectos. Se combina con el piperonil butóxido, y se encuentra presente en muchas presentaciones comerciales.

#### **Piperonyl Butoxide**

Líquido Amarillo pálido soluble en alcoholes, benceno, freones y otros solventes orgánicos. Su aplicación es muy segura en los animales. Aumenta la potencia insecticida de los hidrocarburo clorinados, los carbamatos, los organofosfatos y sobre todo en piretroides y rotenone, debido a que el piperonyl butóxido inhibe la degradación del insecticida en los insectos. Es ingrediente de muchas presentaciones comerciales-

### **PYRIPROXYFEN**

Muy efectivo contra *C. canis*, combinado con dinotefuran y permetrin puede controlar pulgas y moscas en perros, usándolo mensualmente. No es repelente o adulticida, su uso combinado resuelve este problema en perros combinado con permetrin y dinotefuran (permethrin, 6.40 mg kg<sup>-1</sup> dinotefuran and 0.57 mg kg<sup>-1</sup>) pyriproxyfen además de actuar contra pulgas también tuvo un efecto similar contra moscos [doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.04.026](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.04.026)

d-phenothrin/pyriproxyfen en spray con una sola aplicación es efectivo para el control de diferentes ácaros en conejos. [doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500008](https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500008)

### **SAROLANER**

Es un inhibidor de las corrientes de GABA en el sistema nervioso de pulgas y otros insectos. Por vía oral se absorbe bien con una biodisponibilidad de >85%, fuertemente unido a las proteínas plasmáticas. Su vida media es 11 a 12 días y en dosis de 1.25 a 5 mg/kg fueron eficaces por hasta 35 días contra *C. felis* y varias especies de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus* y *Dermacentor reticulatus*) [doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.019](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.019)

En Europa se reporta efectivo contra 4 especies de garrapatas comunes en perros. Contra *D. reticulatus*, *I. hexagonus*, *I. ricinus*, *R. Sanguineus* fue 00.7% efectivo y su eficacia contra la reinfestación contra todas las especies de garrapatas fue  $\geq 97.5\%$  por 35 días sin presentar reacciones adversas [doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.03.024](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.03.024).

Una sola dosis previno por 21 a 28 días la infección de *B. burgdorferi* presente en garrapatas infectadas en perros. La transmisión de *A. Burgdorferi* se evitó con una sola dosis de sarolaner [doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.010).

## IMIDACLOPRIDA

**TOXICO PARA LAS ABEJAS**, diseñado a partir de la **nicotina** es un agosnista colinérgico nicotínico de larga duración, se usa para el control de C félix. Es un neoniconoide, combinado con la permetrina en solución se aplica en perros. Combinado con moxidectin útil contra demodicosis administrado cada 28 días es muy efectivo, pero los ácaros no se terminaron por completo [doi.org/10.1186/s13071-015-0775-8](https://doi.org/10.1186/s13071-015-0775-8). Pero la combinación con moxidectin fue muy efectiva contra *Sarcoptes scabiei* en perros.

En solución al 10% para aplicación tópica es bien tolerada en perros y gatos, con buen efecto contra pulgas y lesiones dermatológicas por hasta 4 semanas

## ANTIPROTOZOALES

AMICARBALIDA	DIMINAZENO	IMIDOCARB
FENAMIDINA	AMINONITROIAZOL	HOMIDIO
ACERTASOL	MEPACRINA	DIMETRIDAZOL
QUINAPIRAMINA	METRONIDAZOL	QUINURONIO
DINITROMIDA	SURAMIN	NITROFURZONA
ROXARSON	NITROMIDA	ROBENIDINA
CLOPIDOL	QUINOLONAS	DECOQUINATO
METILBENZOQUATO	MONENSINA	NICARBAZINA
DIAPERIDINE	AMPROLIO	APRINOCIDA
T-BUTILAMINOETANOL	SALINOMICINA	LENOMICINA
HALOFUGINONA	LASALOCID	NARASIN

Las enfermedades producidas por protozoarios se encuentran catalogadas como comunes en el hombre y los animales, sobre todo en los países en desarrollo. Estas enfermedades se diseminan en el mundo por las vías de comunicación como la aérea. Su diseminación en el mundo siguen una orientación de los trópicos hacia las latitudes al norte.

Existen cuatro clases de enfermedades producidas por protozoarios: Las producidas por el género *Sarcodinia*, entre las que se incluyen las amibiasis

producidas por *Entamoeba histolytica*. Las producidas por el género Mastigofora que incluyen a las tricomoniasis (en tracto reproductor) a las giardiasis, las tripanosomiasis, y a las leishmaniasis. Las del género Ciliofora que incluyen a *Balantidium coli*; y a los esporozoarios que incluyen a los productores de malaria (plasmodium), las isosporosis, las coccidiosis.

Entre las actitudes terapéuticas destinadas al control de estas enfermedades la única de consideración es la quimioterapia. Debido a que la inmunización todavía está en desarrollo. Y la quimioterapia tiene sus problemas porque su eficacia es muchas veces puesta en duda, y el uso de los quimioterápicos antiprotozoales producen problemas de toxicidad, además de que son muy caros sobre todos para las comunidades de escasos recursos económicos.

### Grupos químicos y mecanismos generales de acción de los medicamentos antiprotozoales

GRUPO	MEDICAMENTO	ESPECTRO
Nitroimidazoles	<b>Metronidazole, Flagyl<sup>R</sup></b> Tinidazole, Fasigin <sup>R</sup> , Fasigyn <sup>R</sup>	Bacteria anaerobias, Trichomonas spp., Giardia, Amibiasis
Tetraciclinas	<b>Doxyciclina</b> Minociclina Tetraciclina	Amibas, flagelados de mucosas, coccidia, malaria, piroplasmas, ciliados
Sulfonamidas	<b>Sulfadiazina</b> <b>sulfametoxazole</b> muchas otras	coccidia, <i>Pneumocystis carinii</i> , (Particularmente combinada con una diaminopirimidina)
<b>Combinación sulfonamida+diaminopyrimidina</b>	Sulfametoxazole+trimetoprim, Cotrimethoxazole <sup>R</sup> , Bactrim <sup>R</sup> , Septra <sup>R</sup> sulfadimethoxine+orimetoprim, Rofenaid <sup>R</sup> , Primor <sup>R</sup> Dapsone+pyrimethamine, Maloprim <sup>R</sup>	Coccidiosis + otros protozoarios como: <i>Pneumocystis carinii</i> ,
Benzimidazoles	Albendazole Mebendazole Fenbendazole(?)	<i>Giardia spp.</i> Amibiasis
Aminoglucosidos	Paromomicina	Cryptosporidiosis en becerras
Nitrofuranos	Furazolidona Nitrofurazona Nifurtimox, Lampit <sup>R</sup>	Coccidiosis
Antimoniales Pentavalentes	Estibogluconato sódico, Pentostam <sup>R</sup> Meglumina antimonato,	Leishmaniasis

4-Aminoquinolines	Glucantime <sup>R</sup> Chloroquina	Malaria, eritrocíticas	formas
8-aminoquinolinas	Primaquina	Malaria, hepáticas	formas
Diaminopyrimidinas	Pirimetamina, Daraprim <sup>R</sup> Trimetoprim Ormetoprim Diaveridina	Malaria, eritrocíticas	formas
Quinina	Quinacrina, Atebrine <sup>R</sup> Quinina Mefloquina (Larium <sup>R</sup> )	<i>Giardia spp.</i> , Malaria	
Hydroxyquinolonas Naftoquinonas	& Buquinolato <i>Decoquinato</i> Nequinato Buparvaguone, Parvaquone, Atovaquone	Coccidiostáticos	
Pyridinol Tiamina analogo MISC	Clopidol Amprolium, Amprol <sup>R</sup> , Corid <sup>R</sup> Diloxanide furoato Iodoquinol Paromomicina	Anticoccidianos Coccidiostáticos <i>Entamoeba histolytica</i>	
Arsenicales	Carbarsone Nitarstone Roxarsone	Obsoletos	

**AMICARBALIDA** (diampron) e **IMIDOCARB** (imisol)

Derivan de la carbanilida. La amicarbalida es un polvo blanco cremoso, casi inodoro, de sabor dulcón, soluble a 20°C en menos de una parte de agua. El imidocarb tiene características fisicoquímicas similares. Se usan contra la babesiosis bovina ( *B. bovis*, *B. bigemina* y *B. divergens*), pueden ser útiles contra *Babesiella berbera* y *B. canis*, pero menos eficaces que la fenamidina. La amicarbalida no es útil contra *Theileria parva*. Para mantener el estado de premunición se recomienda administrar dosis que controlen los signos clínicos de las enfermedades, y por esta razón se debe hacer notar al ganadero la posibilidad de fallo terapéutico o relapsos de la enfermedad. Para animales que nunca han tenido contacto con la enfermedad y son llevados a zonas endémicas, debiera administrárseles hasta 10 mg/kg y repetir la dosis al día siguiente si es necesario. Se han recibido informes de que la amicarbalida es 100% eficaz en el tratamiento de casos agudos de anaplasmosis bovina a dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea durante dos días. El imidocarb es también útil en la anaplasmosis bovina a razón de 3 mg/kg por vía subcutánea. Sin embargo, la dosis no rebasará los 5 - 10 mg/kg, pues se presentarían signos variables de toxicidad, como salivación, diarrea, descargas nasales y disnea. A dosis de 200 mg/kg hay lesiones fatales de riñón e hígado.

El isetionato de amicarbalida y el dipropionato de imidocarb se administran en solución acuosa por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa lenta. Se pueden además añadir a la sangre citratada cuando es necesaria la transfusión sanguínea en animales muy débiles. No se absorben por vía bucal y al parecer se excretan en gran proporción por vía hepática. Estos compuestos duran cuatro días o más en el organismo. Aparecen en la leche y llegan al feto.

**DOSIS:** Amicarbalida parenteral, 5 a 10 mg/kg. Imidocarb parenteral, 3 -5 mg/kg.

### **AMINONITROIAZOL**

Es un polvo amarillo verdoso o amarillo naranja, poco soluble en agua; es inodoro y de sabor ligeramente amargo. Se usa para prevenir y tratar la cabeza negra en pavos o guajolotes (histomoniasis) y otras aves. En pichones trata la trichomoniasis. El uso prolongado en el alimento afecta a la reproducción de los animales tratados, y por esta razón se prefiere el acinitrazol. Sin embargo se prefiere el aminonitrotiazole por su solubilidad cuando se administra en el agua de bebida. En el caso de las aves enfermas se administra al 0.05% en el agua de bebida, durante siete a 14 días. Para prevenir la enfermedad se administra continuamente al 0.025% en el agua de bebida. Si embargo su uso continuo y prolongado afecta a la espermatogénesis y a la producción de huevo, y en dosis excesivas causa necrosis hepática y emaciación.

### **ACETARSOL (acetarsone)**

Es un polvo blanco cristalino, de sabor ligeramente ácido, poco soluble en agua; soluble en álcalis diluidos. Es eficaz contra protozoarios y se ha utilizado para prevenir y tratar la cabeza negra de los pavos o guajolotes. Animales enfermos reciben cinco dosis en cinco días seguidos o alternando un día sí, y un día no.

Al pavo hasta de tres semanas de edad se le puede administrar de 60 a 125 mg; hasta de dos meses de edad, 250 mg, y de más de tres meses, 500 mg. En aves infestadas con espiroquetas se han obtenido buenos resultados con dosis de 250 mg dos veces al día. Es relativamente no tóxico, pero no se debe administrar si se sospecha daño renal o hepático. Se presenta en pastillas o en su sal de sodio para disolverse en el agua de bebida. **DOSIS:** Pavos: de 60 a 500 mg. Gallinas: 250 mg.

### **DIMETRIDAZOL**

Posee buena acción terapéutica contra *Histomona meleagridis* en pavos y aves. Su nombre químico es 1,2-dimetil-5-nitroimidazol. Se usa como preventivo en el alimento, a 125 ppm en guajolotes y 75 ppm en gallinas. También se puede disolver en el agua de bebida en las mismas concentraciones. Para controlar la enfermedad clínica se usa en concentración de 500 ppm en el alimento durante una o dos semanas, o en el agua de bebida a 250 ppm por unos 12 ó 13 días. Para aves muy enfermas se administran 50 a 100 mg/kg sin exceder la dosis máxima de 300 mg, durante cinco días seguidos. El tratamiento individual no es recomendable para pavos de menos de 0.5 kg. En gallinas que sobre pasan este peso se administra una sola dosis de 100 mg. También se le utiliza en el tratamiento de las diarreas porcinas por su acción contra *Treponema hyodisenteriae* en dosis de 250 ppm.

### **ACETURATO DE DIMINAZENO (berenil)**

Es un polvo amarillo, sin sabor, y más o menos soluble en agua. Posee actividad contra tripanosomas, babesias y bacterias. Ejerce su efecto al unirse fuertemente a los parásitos y bloquea la replicación del DNA. Ataca a varias bacterias pero principalmente a *Brucella* y estreptococos. Es eficaz contra *Babesia* en equinos, bovinos, ovinos y perros, a una sola dosis de 3.5 mg/kg, suficiente para que desaparezcan los síntomas clínicos de la enfermedad en 24 horas. A la misma ataca a *Trypanosoma vivax* y *congolense*, pero afecta poco a *T. brucei*. Contra estos parásitos se debe dosificar a razón de 7 mg/kg. Cuando la tripanosomiasis persiste se administran hasta 8 mg/kg. Se administra por vía subcutánea e intramuscular. En caballos causa una reacción localizada en el sitio de la inyección.

DOSIS: Subcutánea e intramuscular en equinos, bovinos y perros, 3.5 mg/kg. No administrar más de 4 g.

### **ISETIONATO DE FENAMIDINA di-p-aminodifenil-,ter, di(2-hidroxi-etanesulfonato)**

Esta diamidina aromática posee fuertes propiedades germicidas pero se usa contra babesiosis en bovinos, equinos y perros. Controla a *Nuttalia equi*, pero *Babesia caballi* es menos susceptible. En bovinos ataca con eficacia a *Babesia bigemina*, pero *B. berbera* y *B. argentina* son menos susceptibles. Para controlar la infección sólo es necesaria una dosis de fenamidina en 24 horas, la que permite lograr además un estado de premunición. En grandes especies se administra una solución acuosa al 40% por vía subcutánea; en perros, al 5% vía subcutánea. En caballos de raza pura es recomendable diluir la solución al 40% con un volumen igual de solución salina estéril. La fenimidina al 5% se ha usado para tratar la oftalmía en bovinos instilándola directamente en el ojo. También se usa contra la sarna demodéctica. La fenamidina libera histamina por lo que se recomienda la administración conjunta de antihistamínicos.

DOSIS: subcutánea: Caballos y vacas: 0.03 cc/kg (solución al 40 %). Perros: 0.3 cc/kg (solución al 5%).

### **BROMURO DE HOMIDIO (3,8-diamino-5-etil-6-fenilenatridinium bromuro)**

Es un polvo púrpura oscuro, cristalino, casi sin olor y de sabor amargo persistente, ligeramente soluble en agua. Es un buen tripanocida; parece que interfiere con la síntesis del ácido nucleico del protozooario. Es muy activo contra *Trypanosoma congolense* y *vivax*, pero poco efectivo contra *T. brucei*, e ineficaz contra *T. evansi*. Una dosis de bromuro de homidio, además de curar, ejerce un efecto profiláctico por 30 días. Se aplica en solución al 1 ó 2% por vía subcutánea o intramuscular. Se prepara la solución al añadir la cantidad necesaria de 250 mg para preparar. En el sitio de la inyección puede producir una inflamación que dura algunos días. La inyección subcutánea produce una inflamación más grave. No es administrable por vía intravenosa. Es ineficaz por vía bucal. El cloruro de homidium es más soluble en agua.

Dosis de 10 mg/kg producen daño hepático transitorio. Dosis intramuscular: 1 mg/kg.



### **CLORHIDRATO DE MEPACRINA**

Es un polvo amarillo brillante, cristalino, sin olor y de sabor amargo. En solución acuosa al 2% posee un pH de 3 a 5. Soluble en agua. Es específico contra los esquizontes de todas las variedades de paludismo. Se absorbe bien por vía bucal; el organismo lo descompone y excreta lentamente; es de baja toxicidad.

Es muy activo contra *Plasmodium gallinaceum*. También ha sido utilizado contra coccidias en bovinos, conejos y perros, pero su efecto no es muy seguro como terapia contra coccidiosis. En aves se administra en el agua de bebida.

DOSIS: Bovinos y ovinos: 1 g/100 kg. Perros y gatos: 10 mg/kg. Aves: al 0.5 ó 1% en el agua de bebida.

### **SULFATO DE QUINAPIRAMINA**

Es un polvo cristalino color crema o amarillo muy pálido, poco soluble en agua; se utiliza contra *Tripanosoma brucei*, *T. congolense*, *T. equinum*, *T. equiperdum*, *T. Evansi*, *T. simiae* y *T. vivax*. Es en especial eficaz contra *T. congolense*. Se aplica exclusivamente por vía subcutánea en solución al 10% y a una dosis de 4.4 mg/kg. La dosis es muy estricta y se debe tener mucho cuidado de no sobredosificar. En caballos es necesario dividir la dosis y aplicarla en dos o tres diferentes sitios por vía subcutánea. Dosis excesivas producen temblores, salivación y colapso; pero la recuperación es rápida. Es importante no asustar a los animales que van a ser tratados, por lo que se deben manejar con extrema calma y proveerlos de suficiente agua y sombra.

A los animales muy jóvenes o débiles se les debe pesar para que la dosis sea exacta.

DOSIS. 4.4 mg/kg (el peso del animal a tratar se debe obtener por rigurosa báscula).

### **SULFATO DE QUINURONIO.** NN -diquinol-6-ilurea 1,1 -dimeto (metil sulfato)

Este medicamento es muy eficaz contra piroplasmosis. En caballos ataca a *Babesia caballi*; en vacas ataca a *Babesia bovis* y *B. bigemina*; en ovejas, a *B. ovis* y *B. motasi*; en cerdos, a *B. suis* y en perros a *B. canis*, causante de la ictericia maligna. Cuando empieza la infección y la temperatura del huésped aumenta se obtiene éxito con una sola dosis, la cual produce la curación clínica en 24 horas. Las ovejas requieren dos dosis, una cada 24 a 48 horas. Pero cuando la enfermedad ya está establecida se administran pequeñas dosis durante dos o tres días, y a la vez terapia de seguimiento, pero deber usarse con mucha precaución. Si se produce una recuperación clínica, recuérdese que los parásitos pueden continuar presentes en el animal.

Este medicamento produce una fuerte liberación de histamina y su uso debe siempre acompañarse de antihistamínicos.

**TOXICIDAD:** Algunas veces se presentan síntomas de intolerancia a los 10 ó 15 minutos después de la inyección. Tales síntomas pueden variar entre malestar, espasmos musculares, salivación y defecación; duran varias horas pero luego desaparecen y rara vez son de gravedad. Lo que se debe cuidar es: la rápida disminución de presión, la cual puede ser fatal si no se corrige de inmediato. Para esto se administra adrenalina o atropina. Si es necesario repetir el tratamiento hay

que esperar por lo menos de 15 a 90 días porque puede producirse hipersensibilidad.

DOSIS: subcutánea: Equinos: 0.6 a 1 mg/kg. Bovinos, ovinos y cerdos: 1 mg/kg. Perros: 0.5 mg/kg.

### **SURAMINA**

Posee capacidad de combinarse con las proteínas plasmáticas y tisulares para posteriormente liberarse con lentitud. Es excelente en el tratamiento y prevención de infecciones por *Tripanosoma evansi* y *T. brucei*. Donde abunda el camello es la cura ideal contra la surra producida por *T. evansi*, parásito que también afecta a caballos y perros. Es activo contra *T. equiperdum*, pero ineficaz contra *T. congolense*, *T. vivax* y *T. simiae*. Se administra exclusivamente por vía intravenosa en solución acuosa al 10%.

TOXICIDAD: Debe dosificarse con extremo cuidado porque su margen terapéutico es muy estrecho. Los camellos son muy resistentes y el burro es muy susceptible. La suramina también es útil contra *Onchocerca* adulta, pero no ataca a la *Filaria*.

DOSIS: Caballos: 7 a 10 mg/kg. Bovinos: 12 mg/kg. Camellos: 8 a 12 mg/kg. Dosis profiláctica intravenosa, cada 10 días. Caballos, 2 gramos y camellos de 1 a 2 gramos.

### **METRONIDAZOL (Flagyl)**

Es un polvo cristalino amarillo, inodoro y estable en condiciones normales poco soluble en agua y alcohol.

Este compuesto se ha utilizado desde 1959, y se administra por vía bucal para tratar tricomoniasis vaginal en el hombre. Tiene efectos notables contra *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Spirochaeta* y algunas bacterias anaerobias. Aún se desconoce su mecanismo de acción. Debido a su elevado precio solo se utiliza en la giardiasis canina, a dosis de 50 mg/kg durante cinco días. En la tricomoniasis es preferible dividir la dosis utilizando unguento al 5% y lavados uretrales al 1%. Aunque aún no se evalúan bien sus efectos tóxicos, se sabe que causa pocos efectos secundarios en perros.

### **NITROFURAZONA, 5-nitrofurfuraldehido semicarbazona**

Además de ser bactericida, como antiparasitario es muy útil contra la coccidiosis aviar. Un tratamiento de siete días en el agua de bebida o en el alimento es útil contra *Eimeria tenella*, *E. necatrix* y *E. maxima*. La concentración recomendable en el agua de bebida es de 0.1% y en el alimento 0.02%.

Como profiláctico, se usa del 0.0067 al 0.02% en el alimento, por tanto tiempo como sea necesario, pero surge el problema de la resistencia de coccidias al medicamento. También es útil en el tratamiento de la coccidiosis canina administrando dosis de 4 a 5 mg/kg.

### **DINITROMIDA Y NITROMIDA**

Estos anticoccidianos derivan de la nitrobenzamida; el más utilizado es el zolene cuyo nombre químico es 3.5 dinitro-o-tolnamida. Este compuesto ataca con especial eficacia a *E. necatrix*. Produce su efecto a nivel de la fase de

merozoito, o sea durante el tercer día de la infección y controla con facilidad infecciones de *E. tenella* y *E. necatrix*.

DOSIS: En el alimento 0.025% hasta 0.0125%. Se le combina con sulfanitrán y roxarsone

### **ROXARSON**

Es un derivado arsenical orgánico de nombre químico ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarssénico. Se usa ante todo como promotor de crecimiento. Inhibe coccidios en la fase de esporozoito y posee cierto grado de interferencia al evitar la penetración de ellos en las células epiteliales. Solo es útil cuando se administra en el primer día en que ocurre el contacto de las aves con las coccidias.

### **ROBENIDINA**

Es un derivado de la guanidina, cuyo nombre químico es clorhidrato de 1,3-bis (paraclorobenzilideno amino) guanidina. Su efecto máximo se obtiene en el segundo día del ciclo de *Coccidia* (*E. tenella*). Permite la formación de esporozoitos a trofozoitos y a esquizontes multinucleados (2o. día); ataca al trofozoito y probablemente a la primera generación de esquizontes con lo que afecta su maduración, pero no todos degeneran. Presenta la desventaja de conferir sabor desagradable a la carne del pollo de engorda y al huevo. Este sabor no lo detecta toda la población consumidora. Para evitar el mal sabor, se retira la administración de robenidina siete días antes del sacrificio, y en aves ponedoras se reduce la dosis a 33 ppm, mientras que la dosis para aves de carne es de 6.6 ppm. Se sabe que *E. tenella*, propagada de manera seriada en gallinas que reciben robenidina en el alimento, puede volverse resistente al efecto anticoccidiano.

### **CLOPIDOL (Coyden)**

También se llama cloropindol o clopindol, y su nombre químico es 3,5-dicloro-2,6-dimetil,4-4piridonol, un derivado de las piridinolas y el único que en este grupo químico muestra capacidad anticoccidiana. Su efecto es principalmente coccidiostático porque inhibe el desarrollo del esporozoito cuando está dentro de una célula epitelial o en las células macrófagas. Este efecto perdura hasta 60 días, lo que rompe el ciclo de la *Coccidia*, pues evita que se complete. Posee la desventaja de no permitir el desarrollo de inmunidad. Para que el clopidol produzca el máximo efecto debe iniciarse la medicación en el momento en que las aves van a entrar en contacto con *Coccidia* cuando ésta se encuentra en fase de esporozoito de su primer ciclo asexual, momento en que hay menos posibilidades de que *Coccidia* desarrolle resistencia, sobre todo combinada con el metibenzoquato, lo que además provoca un efecto anticoccidiano adicional.

DOSIS Mezclado en el alimento, a 125 ppm.

### **QUINOLONAS**

Entre el gran número de derivados de este grupo, el buquinolato, decoquinato y nequinato sobresalen por su actividad contra coccidias. Son insolubles en agua y no son absorbibles por el intestino. Poseen la desventaja de que los coccidios desarrollan fácilmente resistencia y por ello ya casi no se usan. Inhiben los

coccidios en la fase de esporozoito e interfieren con la replicación del DNA. Se debe iniciar la medicación el mismo día en que entran en contacto los coccidios con las aves.

### **DECOQUINATO**, etil-6-decideoxi-7-3toxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato

Este medicamento, insoluble en agua, pertenece al grupo de los quinolatos que poseen actividad coccidiostática contra *Eimeria acervulina*, *E. brunetti*, *E. hagani*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. necatrix* y *E. tenella*. En pollo de engorda se administra continuamente desde la edad de un día hasta el día anterior al sacrificio, utilizando una concentración de 40 a 80 ppm en el alimento. No se debe usar en aves de postura ni en las de reemplazo. Es posible que algunas cepas de *Coccidia* sean resistentes al desoquinato.

En bovinos resulta eficaz como coccidiostático, a dosis de 0.5 mg/kg por vía bucal o intravenosa durante tres a cuatro meses.

### **METILBENZOQUATO**, metil-7-benziloxi-6-butil-1, 4-dihidro-4-oxoquinoleina-3-carboxilato

Es un coccidiostático del grupo de los quinolatos, muy activo contra *E. tenella* en gallinas; también inhibe a *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mivati* y *E. necatrix*. Se usa en el alimento del pollo de engorda, a 20 ppm, y se administra desde la edad de un día hasta el día anterior a su sacrificio. Si se combina con el clopidol se obtiene un efecto sinérgico adicional. No se debe administrar a aves de reemplazo o a aves de postura.

### **MONENSINA**

Considerado como antibiótico pero no usado como tal, se incluye en este capítulo por que su uso en general se ha orientado hacia el control de la coccidiosis. En cuanto a su efecto antibiótico ataca a bacterias gram +

Es un ionóforo (llevador de iones) anticoccidiano producido por *Streptomyces cinnamomensis* que ha dado buenos resultados contra las coccidiosis de todas las gallinas de engorda o ponedoras. La palabra ionóforo significa "llevar iones" y se refiere a la acción de estos fármacos de ayudar a los iones, como el sodio y el potasio a pasar por las membranas celulares. Son pequeñas moléculas hidrofóbicas que se disuelven en la bicapa lipídica y aumenta la permeabilidad de determinados iones. La monensina una vez insertada en la membrana de la coccidia intercambia potasio intracelular por protones extracelulares o el sodio extracelular por protones intracelulares. Debido a que el gradiente de potasio es mayor que el del sodio, entonces los protones se acumulan dentro de la bacteria. Se usa la sal sódica formada por análogos A, B, C y D, pero la monensina A representa el componente principal en hasta un 98%.

Hasta la fecha no se tienen noticias de la producción de resistencia en cultivos de *E. tenella* que contienen continuamente monensina. Su efecto anticoccidiano se logra únicamente durante los dos primeros días del ciclo de *Coccidia* en los cuales ataca al trofozoito que parasita las células del huésped y probablemente a la primera generación de esquizontes.

Su mecanismo de acción se basa en la formación de complejos con los iones sodio y potasio de *Coccidia* en desarrollo.

Una de sus desventajas es que se encontró que deprime la respuesta inmunitaria en pollos de engorda. Se sabe que en pavos es eficaz a dosis de 60-100 ppm.

Sin embargo, se debe evitar administrar la dosis tóxica de 200 ppm, porque causaría la muerte (hasta en 32-35% de los casos). Presentando síntomas de letargia o mareo, sed exagerada y respiración agitada normal; disnea a tal grado que obliga a mantener el cuerpo en postura horizontal, como si los animales sufrieran altas temperaturas, y después ser atacados por una parálisis flácida, postración y muerte en horas o días. Al efectuar necropsia sólo se ha observado un bazo reducido de tamaño y algunas áreas de palidez en el miocardio o pequeñas hemorragias en la grasa cardiaca.

Los pavos jóvenes son más resistentes. En ovinos es poco útil como terapia para coccidiosis; sin embargo, a dosis bajas 0.36 mg/kg  $\phi$  10-20 ppm en el alimento es muy útil como profiláctico. En becerros es útil contra *E. bovis*, en el alimento a razón de 16.5 a 33 g/ton de comida.

**PRECAUCION:** No permitir el acceso a los caballos y equinos en general porque la monensina puede producir efectos fatales en esta especie.

**DOSIS:** Pavos de 1 a 8 semanas de edad, 100 ppm.

El uso de ionoforos en la industria avícola y bovina y listados en el Codex alimentario

Los ionoforos son utilizados ampliamente en la industria avícola y bovina. En bovinos se aumenta la eficiencia productiva porque alteran la fermentación ruminal y controlan a los protozoarios que pueden producir coccidiosis. Los ionoforos entre ellos la monensina producen su efecto interrumpiendo el movimiento transmembranoso y el equilibrio iónico en ciertas clases de bacterias y protozoarios que habitan el tracto gastrointestinal. Esta acción le confiere una ventaja competitiva a unos microbios sobre otros. De manera general el metabolismo de los microorganismos afectados le dan una ventaja que favorece al huésped animal. El metabolismo energético aumenta debido a un incremento en la producción de propionato y otros ácidos grasos, y como consecuencia se reduce la emisión de metano. Se disminuye la degradación ruminal de péptidos y aminoácidos aumentando el flujo de las proteínas de la dieta hacia el intestino delgado. También reduce el riesgo de acidosis y timpanismo. Muchos de los beneficios de los ionoforos entre ellos la monensina consiste en que aumentan el estado de la glucosa en las vacas lecheras en su etapa de transición y al inicio de la lactación. Entre los beneficios observados se incluye una movilización menor de la masa corporal lo que se hace evidente por la menor cantidad de ácidos grasos no esterificados presentes en la sangre y asimismo de cuerpos cetónicos y aumentos en la glucosa. En general, los ionoforos promueven la absorción de nitrógeno, magnesio, zinc y selenio.

La monensina se puede combinar con tilosina y MGA sin restricciones de retiro, la monensina administrada por vía oral no se acumula en los tejidos comestibles del animal (menos de 0.05 ppm) la combinación de monensina con MGA es muy utilizada en la engorda de ganado para carne y en vacas destinadas al sacrificio, esta combinación impide que las hembras bovinas entren en celo y la monensina coadyuva en promover el aumento de peso de los animales tratados.

La monensina se excreta en la bilis en hasta un 35% de la dosis oral, casi toda la dosis se excreta en las heces y poca o nada se excreta en la orina

**USOS EN VACAS LACTANTES:** Para el control de cetosis en capsulas de liberación lenta con tasas de liberación de 335 mg/día por períodos de 95 días. En vaquillas de 2 años tratadas con rumensin y melengestrol presentaron mayor fertilidad y estado de madures física, con un desarrollo folicular mas eficiente y mayor numero de gestaciones pero no encontraron un efecto aditivo del melengestrol en este estudio.

[https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool\\_theses/2826](https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_theses/2826)

**NICARBAZINA.** pp'dinitrocarbanilida y 2-hidroxi-4,6-dimetil pirimidina

Es un polvo amarillo pálido, sin sabor ni olor, poco soluble en agua. Como coccidiostático, previene la coccidiosis cecal e intestinal de las gallinas, sobre todo en cría muy intensiva. En ponedoras de reemplazo se administra hasta el día de inicio de postura, pero una vez en postura su uso se contraindica porque afecta el color de la yema.

Es muy eficaz para evitar la mortalidad y morbilidad de las infestaciones por *Eimeria acervulina*, *E. necatrix* y *E. tenella*. Se puede usar contra infecciones mixtas cecales e intestinales. La nicarbazina es el medicamento con el que se trata la infestación resistente a otros anticoccidianos. Afecta a las coccidiosis en la segunda generación de esquizontes o en el cuarto día de su ciclo.

La nicarbazina se administra continuamente a una concentración de 0.0125% y a 0.01% si la cuenta de oocistos es pequeña o cuando se cambia la ración de iniciación a crecimiento. Debe retirarse la medicación en aves de engorda cuatro días antes del sacrificio. Se observa un efecto letal entre la tensión calórica y la administración de este compuesto. Por ello no se recomienda su uso en lugares extremadamente calientes.

**DIAPERIDINA,** 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibensil)pirimidine

Es un polvo blanco o cremoso sin sabor ni olor, poco soluble en agua. Su acción es sobre todo coccidiostática y se administra en combinación con la sulfaquinoxalina porque origina un efecto sinérgico al inhibir consecutivamente la asimilación del PABA y el metabolismo del ácido fólico. Sin embargo no se logra romper el ciclo de vida de *Coccidia*, los cuales sobreviven en número suficiente para permitir el desarrollo de un estado de premunición. La diaveridina no se usa sola; se añade a las mezclas alimenticias a una concentración de 0.0015% combinada con 0.0085% de sulfaquinoxalina y potenciar su efecto. El tratamiento es de dos semanas.

No es tóxica en concentraciones hasta de 0.02%, y cuando se administra la mezcla en aves reproductoras, no afecta su fecundidad.

**CLORHIDRATO DE AMPROLIO,** 1-4-amino-2-propilpirimidin-5-ilmetil-2-metipirimidium HCl

Es un polvo casi blanco, ligeramente soluble en agua y sin olor. Es un antagonista de la tiamina y se usa de modo experimental para provocar deficiencia de aneurina o poliencefalomalacia en ovejas adultas y en perros cachorritos. Es

útil contra *Coccidia*, las afecta porque interfiere con la función de la tiamina e inhibe la diferenciación de los merozoitos y la esporulación de los oocistos.

Se usa como preventivo contra *E. tenella* y *T. necatrix*; su actividad es menor contra *E. acervulina* y *E. maxima*, y no ataca a *E. brunetti*.

Se mezcla en el alimento para pollos de engorda, a razón de 0.0125%; para aves de repuesto, de 0.4 a 0.008%, concentraciones que protegen contra la enfermedad pero permiten estados de premunición.

Se usa para tratar aves enfermas, siempre y cuando no sea *E. brunetti* el principal agente causal. Se combina con sulfaquinoxalina. Es posible que algunos coccidios desarrollen resistencia al amprolio.

Para evitar síntomas de deficiencia por vitamina B1 evítense mezclar alimenticias que contengan más de 0.05% de amprolio.

Es eficaz contra *E. perminuta*, *E. deblickey* y *E. noedeblickey* del cerdo, a concentraciones similares a las dosificaciones señaladas para aves. En bovinos se ha usado para controlar brotes diarreicos por coccidios, a razón de 50 mg/kg por vía bucal durante cinco días.

No usar por más de 12 días en perros cachorritos

### **BECLOTIAMINA**

Su nombre químico es 5-cloroetiltiamina, antagoniza la tiamina, y muestra gran actividad contra *Eimeria tenella*. Tal parece que su efecto anticoccidiano se ejerce localmente en la luz del intestino al interferir con el metabolismo de la tiamina, por lo que el aumento de tiamina en la dieta inhibe proporcionalmente su efecto anticoccidiano. Su capacidad anticoccidiana alcanza su máximo nivel contra la esquizogonia de primera generación. La dosis recomendada para la beclotiamina es de 120 ppm, y combinada con 2.4 dinitrofenol es de 40 ppm de beclotiamina con 200 ppm de 2'4 dinitrofenol.

### **APRINOCIDA** (arprinocida, arpocox, MK-302)

Su nombre químico es 9-(2-cloro-fluoro-fenil)metil-9H-purin-6-amina.

Este anticoccidiano se formuló desde 1976. Actúa en tres de las fases del ciclo de vida de *Coccidia*. Inhibe el desarrollo tanto de la primera como de la segunda generación de esquizontes, o sea en los días segundo y cuarto del ciclo de *E. tenella*. También inhibe la esporulación de los oocistos al final del ciclo. Además se ha observado que los oocistos esporulados provenientes de aves parasitadas y medicadas con aprinocida no infectan a aves sanas. MECANISMO DE ACCIÓN La aprinocida interfiere con el desarrollo de *Coccidia* al inhibir la absorción de hipoxantina. De esta manera la síntesis de ácidos nucleicos para el crecimiento y la reproducción de la coccidia ha resultado útil en brotes de coccidiosis resistentes a otros coccidicidas.

Para su aplicación se emplea en el alimento a 60 a 70 ppm. Cuando se mezcla junto con otros antibióticos, como bacitracina clínica (57 ppm), con o sin roxarsone (50 ppm), no se interfiere su actividad anticoccidiana.

### **T-BUTILAMINOETANOL**

Es un nuevo anticoccidiano que se ha combinado con la sulfaquinoxalina, de donde resultó una sinergia contra *Coccidia*. Se usan concentraciones de T-butilaminoetanol de 0.0125% y sulfaquinoxalina 0.04%.

### **SALINOMICINA (AHR-3096, coxistac)**

Antibiótico perteneciente al grupo de los ionóforos, producido por *Streptomyces albus*, que posee un amplio espectro anticoccidiano, además de que ataca a bacterias gramnegativas, micobacterias y algunos hongos filamentosos. Mata coccidios dentro de la célula huésped durante el desarrollo asexual. Parece que también afecta a los esquizontes durante la replicación nuclear inicial, ya sea destruyendo o frenando su maduración. Su mecanismo de acción consiste en provocar un desequilibrio en el peso normal de los iones a nivel de la membrana celular y promueve la acumulación de sodio intracelular, el cual a su vez aumenta la cantidad de agua en el interior de los coccidios al disminuir su viabilidad.

Se puede recomendar como aditivo en la engorda de bovinos y ovinos. Para ovejas la dosis recomendada es de 10 20 partes/106 con lo cual se mejora la ganancia de peso y la eficiencia alimenticia en hasta 12 a 13%. En vacas la dosis recomendable es de 100 200 mg/cabeza/día con una mejora en la conversión de hasta 11%. El mecanismo de acción por medio del cual se logran estas mejoras en la ganancia de peso se debe a un aumento muy marcado en la concentración de ácido propiónico en el líquido ruminal disminuyendo de manera proporcional las concentraciones molares de ácido butírico, ácido acético y disminuyendo la concentración del gas metano. Como coccidiostático se usa en dosis de 60 a 100 ppm en el alimento. Dosis mayores inhiben moderadamente el aumento de peso en pollos.

### **LASALOCID**

Este medicamento se indica como aditivo alimenticio en bovinos para aumentar la eficiencia alimenticia, sin embargo es útil también para el control de la coccidiosis en las ovejas

### **LENOMICINA (S 12,525)**

Es un antibiótico poliéster descubierto en 1975-1976. Ha demostrado tener un buen espectro por lo que resulta eficaz contra *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. necatrix* y *E. tenella*. Se le utiliza a concentraciones 0.003125 a 0.0125% en el alimento, según sea la gravedad de la coccidiosis.

### **HALOFUGINONA (Stenorol)**

Se informó de su uso como anticoccidiano en 1967. Tiene efectos útiles contra *E. tenella*, *E. maxima* y *E. necatrix*. Se le ha comparado favorablemente con el clopidol (coyden), zoalene y otros, pero sus efectos sobre *E. acervulina* son deficientes. La dosis utilizada en gallinas y pollos es de 3 ppm en la ración. En pavos, la misma dosis es 3 ppm en la ración fue muy eficaz para tratar la coccidiosis producida por *E. meleagritidis*, *E. adenocides*, *E. galloparonis* y *E. dispersa*. Los efectos anticoccidianos de la halofuginona mejoran notablemente en presencia de 50 g de bacitracina/tonelada de alimento.



## **NARASIN**

Pertenece a los ionoforos producidos por los *Streptomyces aureofaciens* cepa NRRL 8092. Posee la habilidad de formar complejos dinámicos reversibles con los cationes, en especial con los monovalentes como el Na, K y el Rb. Provocando cambios en los potenciales de membrana afectando la viabilidad de las coccidias. Es efectivo contra los esporozoitos y contra las fases tempranas y tardías de las coccidias *Eimeria acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mivati*, *E. necatrix* y *E. tenella*.

En gallina de engorda se utiliza para prevenir la enteritis necrótica.

Contra bacterias su espectro es solo contra gram positivas como *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., y *Clostridium perfringens*.

Dosis

Gallinas como coadyuvante en la engorda en dosis de 60 a 80 mg/kg lo que corresponde a 54 a 72 gramos por tonelada.

MRLs 50 µg/kg para hígado y grasa y 15 µg/kg para músculo y riñón en vacas, gallinas y porcinos como narasin A.

## **PONAZURIL** (Toltrazuril Sulfone)

Anticoccidiano recomendado para la Myencefalitis protozoaria de los equinos (*Sarcocystis neurona*). Es activo contra varios géneros del phylum Apicomplexa.

Ataca a *Toxoplasma gondii*, *Isospora* spp, *Eimeria* spp, y *Neospora caninum*. En cachorros es útil en infecciones por *Cystisuris* pero no es activo contra *Cryptosporidium* spp..

El ponazuril es el metabolito activo del toltrazuril.

Dosis

Canino/felino: Coccidiosis/*Isospora* spp.: 20–50 mg/kg q 24 h PO  $\times$  2–5 días

Neosporosis: 7.5–15 mg/kg q24 h  $\times$  28 días

Toxoplasmosis: 20 mg/kg PO q12 h  $\times$  4 semanas.

## **PESTICIDAS**

En la actualidad el uso de pesticidas es una actividad importante, porque la presencia de insectos y de parásitos obliga al uso de medicamentos que los controlen. SE debe considerar que al mencionar insecticida, en este rubro se contemplan también los acaricidas.

### **CARACTERÍSTICAS DEL INSECTICIDA IDEAL:**

- Que destruyan a todos los parásitos en cualquiera de la fase de su ciclo que se encuentren
- Que sean rápidos en su efecto
- Que sean no tóxicos o de baja toxicidad para el huésped
- Que sean compatibles con las diferentes bases y vehículos que se necesitan para aplicarlos.

- Que dejen pocos o ningún residuo en la carne o leche o cualquiera de los productos de consumo humano.
- Que desde el punto de vista económico sean prácticos.

### **Problemas en el uso de los pesticidas**

La resistencia a los insecticidas se puede y se desarrolla, se han reportado casos de resistencia a algunos hidrocarburos clorinados en algunas partes del mundo.

**PROBLEMAS AMBIENTALES:** El ambiente se contamina por el uso amplio e indiscriminado de los insecticidas

**USOS GENERALES DE LOS PESTICIDAS:** Los insecticidas se usan:

- Aplicados a los animales para el control de sarna, pulgas, garrapatas, etc.
- En corrales y en habitaciones animales, para el control de las moscas y de otros insectos
- En los alimentos – uso que de manera frecuente produce problemas toxicológicos muy caros y a largo plazo a los productores en el ramo de producción de alimentos
- Los Pesticidas son tóxicos-
- Se deben aplicar de manera cuidadosa para disminuir el daño a los animales.
- Existe una variación individual en la respuesta animal a los pesticidas
- Los síntomas generales de intoxicación a los pesticidas incluyen – salivación excesiva, lloriqueo, defecación, urinación y temblores musculares. (estos son los síntomas generales de la intoxicación por fosforados)
- La piel de los animales es en especial sensible
- En el caballo con frecuencia se observa urticaria

Los gatos deben usar collares con concentraciones menores de dieldrinos, menor que la usada en perros.

### **LAS PRESENTACIONES DE LOS INSECTICIDAS**

- Aspersión e inmersión – adecuadas en temperaturas por encima de la congelación
- spot-on, pour-on y polvos – evitese exceso de humedad en la piel de los animales
- aceites en aerosol – para aplicar en la capa de pelo, no a la piel. Si se aplica una concentración elevada a la piel el aceite aumenta la absorción y la toxicidad.
- Aditivos alimenticios
- En caso de absorción – muy efectiva contra ectoparásitos chupadores de sangre
- En caso de ser absorbidos o no absorbidos, activos contra gusano de cuajo en el caballo y en las fases larvianas y pupales de los parásitos presentes en las heces
- Geles y pastas para administración bucal
- EL OBJETIVO A PERSEGUIR ES: QUE EL PARASITICIDA LLEGUE AL PARÁSITO

### **Clases y grupos principales de Insecticidas y acaricidas**

Compuestos Organofosforados

Carbamatos

Hidrocarburos Clorinados

Productos Naturales, como, Nicotinoideos, piretroides, rotenoides.

Compuestos varios, como: tiocynatos, nitrofenoles, compuestos organofluorados, sulfonatos, sulfitos, sulfonas, fumigantes, arsenicales, fluoruros, mercuriales.

### **Activadores o sinergistas**

Piperonil butoxido (común usarlo con piretrinas)

### **Portadores / Granel**

Naturales orgánicos, como: productos de petróleo

Naturales inorgánicos, como: polvos

### **Atrayentes**

Atrayentes alimenticios

Atrayentes sexuales (feromonas)

### **Repelentes**

### **Reguladores del crecimiento**

### **Químico esterilizantes**

### **Organofosforados**

### **Generalidades**

El retiro de muchos hidrocarburos clorados del Mercado ha incrementado la importancia de esta clase de pesticidas. Los problemas residuales tanto ambientales como animales no son de significancia. Pero su importancia se basa en que son intoxicantes agudos más potentes que los hidrocarburos clorados que fueron reemplazados. Además de que existen efectos a largo plazo, con duración de meses y que afectan a algunos sistemas enzimáticos en los animales sin mostrar signos evidentes pero que pueden producir interacciones con otros medicamentos como la succinilcolina o los relajantes musculares. Estos medicamentos actúan formando intermediarios irreversibles de la fosforilación de la acetilcolinesterasa. Lo que provoca la acumulación de la acetilcolina liberada al generarse los potenciales de acción en los nervios y en las uniones neuromusculares, y en todos los efectores parasimpáticos, y asimismo en los ganglios autónomos y en todas las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central. Los síntomas son predecibles y se relacionan con el grado de intoxicación. La colinesterasa de los insectos es más sensible que la de los mamíferos al efecto de estos compuestos. Esto permite que la toxicidad en los mamíferos sea más controlable con el uso de formas de dosificación que disminuyan la biodisponibilidad de los organofosforados.

### **SÍNTOMAS CLÍNICOS:**

Son variables dependiendo del agente, la dosis y la sensibilidad individual. Entre estos se incluye: salivación, fasciculaciones musculares y temblor. Vómito y diarrea. Miosis seguida de midriasis, ataxia y convulsiones.

### **TRATAMIENTO**

Se utilizan dosis masivas iv y subcutáneas de sulfato de atropina iniciando con 0.5 a 1.0 mg iv y una dosis menor subcutánea al mismo tiempo. Si la exposición es temprana se puede utilizar pralidoxima HCl (dentro de 2 a 24 horas), este es un regenerador de la colinesterasa, que no funciona en intoxicaciones de 12 a 24 horas de duración. La terapia de soporte es obligatoria.

**Usos:** Los compuestos que se utilizan son en esencia todos aquellos listados con anterioridad incluyendo las pastas y los geles aplicables a la lengua y asimismo en los collares antipulgas.

- La toxicidad para mamíferos es baja, en relación con la toxicidad para los insectos
- La toxicidad aguda en los mamíferos puede ser de cuidado
- Es estable por periodos cortos de tiempo pero
- Pocos tienen una persistencia prolongada
- Se absorben por todas las vías

**Interacciones medicamentosas --**

- No usar junto con fenotiazina, ya sea como antihelmíntico o como derivado tranquilizante
- No usar con neostigmina o succinilcolina

no usar con n-butyl cloruro u otros hidrocarburos halogenados

**Crotoxyphos [CIOVAP]**

Usado como polvo al 3% en vaca lechera y de engorda. En aceite se usa al 1% adicionado de 0.25% de vapona, para la aspersión del ganado. Se puede utilizar en el Ganado lechero o de carne para el control de una variedad de moscas, algunas garrapatas, piojos, sarnas coriográficas. No usar en ganado Brahman asimismo no aplicar en forma regular en becerras menores de 6 meses. El ganado Brahman es menos sensible a los otros fosforados.

**Coumafos (Coumaphos) [ASUNTOL, CO-RAL]**

CO-RAL en polvo humectante (25%) como solución madre para de ahí hacer las diluciones apropiadas ya sea para inmersión o aspersión en el control de sarnas, gusanos barrenadores, moscas, piojos, tabanos, gusanos de la lana, etc. CO-RAL está contraindicado en cabra lechera y 14 días antes del parto, asimismo en enfermas, convalescientes o bajo cualquier estrés. Se contraindica en animales menores de 3 meses de edad. No se aplica combinado con otras medicaciones como la fenotiazina y sus derivados, otros organofosforados y asimismo no con piretrinas.

**Clorfenvinfos [compuesto 4072, SUPONA]**

concentrado emulsificable para el control de pulgas y garrapatas en perros.

**Diclorvos [VAPONA; antielmínticos- TASK, etc.]**

Usos amplios y variados. Se puede aplicar a Ganado lechero y de carne o como cebo trampa. Las tiras tienen 18.6% de diclorvos. Los collares para pulgas para perros - 9.3%; para gatos - 4.65%. Los medallones antipulgas para perros contienen 18.6%. Se afirma que los collares antipulgas tienen una duración efectiva. No es recomendable utilizar otros inhibidores de colinesterasa cuando los animales tienen un collar antipulgas. Los collares antipulgas no se pueden usar en whippets o greyhounds. Es común observar una dermatitis por contacto al usar collares antipulgas en perros de pelo corto. Algunos animales son muy sensibles y los collares antipulgas pueden producir efectos sistémicos, como: miosis. El uso

de collares antipulgas en forma simultánea en varios gatos junto con tiras antimoscas produjo intoxicación por organofosforados en un criadero.

### **Ronnel**

Ronnel es uno de los organofosforados menos tóxicos. Existen varias presentaciones con este compuesto incluido.

### **KORLAN**

Recomendado en rumiantes en forma de aspersión o rascaderos, también como gránulos diseminados y contra el gusano barrenador y otras miasis cutáneas.

### **TROLENE**

Como aditivo alimenticio para el control de las gusaneras

### **ECTORAL**

Sistémico o tópico para el control de ectoparásitos en perros y gatos. Se afirma que el tratamiento combinado, bucal y tópico, es superior al tratamiento solo.

### **FLYTE - DIP**

combinación de ronnel y diclorvos para pulgas, garrapatas y piojos en perros.

## **Carbamatos**

### **Carbaryl [SEVIN, BAYGON, PROPOXUR]**

Inhiben la acetilcolinesterasa. Los síntomas de intoxicación son similares a los de los organofosforados, su diferencia principal está en la historia de cómo se realizó la exposición. Por lo general los carbamatos poseen una toxicidad dérmica más baja que la de los organofosforados, con sus excepciones. Entre los insecticidas no existen los de amplio espectro, se observa que las moscas caseras y las cucarachas son menos sensibles que las ratas.

#### **Tratamiento de la toxicidad--**

En esencia es igual que para los organofosforados con la excepción de que el efecto de los carbamatos es reversible y el uso de la pralidoxima puede aumentar su toxicidad.

## **Hidrocarburos Clorinados**

### **GENERALIDADES**

#### **Efectos Adversos/dificultades**

Se acumulan en el ambiente. Se acumulan en el tejido adiposo de los animales y en los tejidos de los animales que pertenecen a una cadena alimenticia. Son tóxicos a los peces, crustáceos y produce huevos con cáscara delgada en las aves. Se ha observado la presencia de resistencia en algunos de ellos.

#### **Tratamiento – ninguno en específico**

Sintomático, usar pentobarbital u otro anticonvulsante, como: gluconato de calcio. Es necesario retirar la toxina no absorbida de la piel y del intestino. Las grasas en la dieta promueven la absorción y aumentan su toxicidad. La administración oral de carbono activado es recomendable para adsorber el insecticida, maniobra terapéutica dudosa. Recientemente se ha usado la colestiramina (disminuye los niveles de colesterol) para el tratamiento de la intoxicación con KEPONE en el hombre. Science 199(4331):893-5, 1978.

Podría utilizarse el fenobarbital para inducir al sistema microsomal hepático y estimular la biotransformación y retiro del insecticida. **RECORDAR QUE LA Epinefrina - NO!** Puede inducir una fibrilación.

### **Residuos**

variables con el tipo de compuesto utilizado.

### **Insecticidas organoclorados específicos**

**DDT** - (su uso está restringido) 1874 fecha de su fabricación primera, 1939 se empezó a utilizar como insecticida. Es de los insecticidas sintéticos más efectivos. Su toxicidad aguda es baja en los animales, pero se acumula en los tejidos grasos y aunque en forma dudosa puede contribuir al establecimiento de otras enfermedades crónicas. De hecho se acumula en los alimentos naturales en los cuales con su actividad de tipo estrógeno, produce una interferencia en los ciclos de vida que afecta como es el caso de la reproducción en las aves. También produce cierto grado de toxicidad aguda en algunas formas de vida acuática, produciendo síntomas de toxicidad relacionados con la excitación del sistema nervioso central.

**LINDANO** ( $\gamma$ -isómero del ciclohexano; benzeno hexacloruro) El principal en el grupo llamado de los Hexachlorociclohexanos utilizado en los animales.

### **Efectos adversos**

Los síntomas de toxicidad se parecen a los que produce el DDT. Entre estos se observan efectos neurotóxicos tales como temblor, ataxia, convulsiones, postración y taquipnea. En caso de intoxicación aguda severa se pueden presentar convulsiones violentas tónico clónicas. Los beta y delta isómeros que se pueden presentar en sus diferentes grados de uso técnico son depresores del sistema nervioso central. Estos compuestos se acumulan en los tejidos grasos y cuando existe un envenenamiento accidental se acumulan en los tejidos grasos, en ocasiones se contamina el alimento de vacas lecheras, y su velocidad de desaparición de los tejidos y de la leche es muy lenta. Las becerras menores de tres meses son en especial sensibles al lindano y no se debe usar preparados para adultos. Se ha observado que la aplicación de lindano 5.1 mg/kg en ungüentos para el tratamiento del gusano barrenador ha provocado intoxicaciones. Asimismo se reporta que los marranitos mamonos y los corderos parecen ser los más resistentes.

### **Insecticidas Varios y Botánicos**

#### **Generalidades**

Existe la creencia de que los productos de origen natural son menos tóxicos a los mamíferos, pero esto no es verdad. La LD50 en ratas de algunos de las sustancias más comunes los coloca en el rango de moderadamente hasta altamente tóxicos. Entre estos la nicotina que la LD50 es de 10 a 60 mg/kg, el piretrum y la rotenona que es de 100 a 300 mg/kg. Esto nos hace ver que su uso debe ser cuidadoso.

#### **Nicotina --**

Su toxicidad está relacionada con los efectos nicotínicos que produce en los receptores colinérgicos. Su uso para controlar las parasitosis se discute en el capítulo de antiparasitarios.

### **Rotenona**

Derivado de las raíces tuberosas de la *Derris elliptica*. En ocasiones se le confunde con el ronel. En algunas partes del mundo los nativos la utilizan para paralizar a los peces. Produce efectos inmediatos en los parásitos de superficie como los piojos, sarnas y pulgas. El problema en su uso es la falta de persistencia en sus efectos. Produce efectos tóxicos localizados como conjuntivitis, dermatitis, faringitis y rinitis. Puede producir irritación gastro intestinal, náuseas y vómito cuando sucede una exposición bucal.

Inhibe las enzimas respiratorias mitocondriales

La inhalación del polvo de la rotenone es muy peligroso más que la exposición tópica. Puede producir estimulación respiratoria seguida de depresión, ciberataques y convulsiones. Puede actuar inhibiendo la oxidación del  $\text{NADH}_2$  en NAD. Disminuyendo la disponibilidad de NAD como cofactor en muchos de los pasos del ciclo de Krebs.

Es tóxica para porcinos, peces y serpientes.

### **Pyretrum (PIRETRINAS)**

#### **PIRETROIDES**

Fármacos muy antiguos preparados de la hoja del piretro *Chrysanthemum cinerarioefolium*.

Entre los piretroides del tipo I se encuentran la alletrina, permetrina y tetrametrina; y del tipo II está la cipermetrina, la flumetrina y la decametrina. Los del grupo II presentan un espectro de acción más amplio.

Alteran el funcionamiento del sistema nervioso afectando los iones que participan en la fisiología neuronal.

Se fijan en los receptores GABA y de los canales de  $\text{Cl}^-$  ionóforos, provocando hiperexcitabilidad y parálisis con la muerte del parásito.

Actúan en los receptores colinérgicos nicotínicos produciendo una parálisis periférica, efecto que puede hacerse patente tanto en los parásitos artrópodos como en los animales mamíferos.

Se usan como insecticidas y acaricidas.

Allenhrin Resmethrin Tetramethrin Permethrin Cypermethrin Cyhalothrin  
Fenvalerate Flumethrin Fluvalinate  
Bifenthrin, Fluvalinate, Cyfluthrin, Permethrin, Esfenvalerate, Phenothrin,  
Fenpropathrin, Tefluthrin.

#### **PERMETHRIN**

De tercera generación de efecto rápido y activo contra una variedad de insectos. ES MUY TÓXICO PARA PECES. Es foto estable, cuando se aplica a los forrajes tiene una duración de 4 a 7 días. Se usa enbebedo en ropa, cobijas, en cojines y bandanas para perros. En telas con permetrin repele pulgas y garrapatas, y produce un efecto de golpe contra

mosquitos y garrapatas.

Se usa en instalaciones y animales en diferentes presentaciones comerciales imaginables.

Interfiere con la habilidad del parásito para atacar y alimentarse, lo cual es útil para evitar la transmisión de enfermedades, ENGATOS ES TÓXICO.

Combinado con piperonyl butóxido en spray se usa en Ganado. A pesar de que es tóxico en gatos existen presentaciones al 0.05% de permetrin con piretrin.

Para Ganado se usa 0.25% en polvo y permetrin con piretrina y piperonil butóxido para Ganado y lo recomiendan también para gatos en spray, y en perros.

El permetrin también se combina con reguladores de crecimiento contra insectos, añadiéndoles priproxifen, (S)-metoprene, insecticidas nicotínicos como el indoxacarb

### **CYFLUTHRIN**

Piretroide de cuarta generación, del cual se genera el Beta-ciflutrin de quinta generación.

La WHO lo clasifica como de alto riesgo,

Se usa para aplicar en instalaciones, en polvo al 20% humectable y en polvo al 1%, tiene efectos residuales contra varios tipos de insectos voladores y rastreros incluyendo arañas.

Aplicado como de absorción cutánea (pour-on) para el control de mosca del cuerno, de la cara, piojos.

Existe una presentación en gel.

Su efecto debe mantenerse aplicándolo cada 3 semanas contra piojo y moscas.

### **CIPERMETRINA / ZETA-CIPERMETRIN**

Piretroide de cuarta generación, utilizado para el control de estoparásitos en bovinos, ovejas, aves y algunos animales de compañía. Se usa en caballos para protegerlos de las diferentes especies de moscas.

Es tóxica para la fauna acuática.

Se aplica en forma tópica en la piel, en aretes y en sprays o baños-

### **CYPERMETHRIN/ZETA-CYPERMETHRIN**

En forma de polvo y en aretes.

### **LAMBDAHALOTHHRIN**

De cuarta generación, piretroide muy tóxico para abejas y ratas, útil para fumigar instalaciones para controlar insectos.

Se combina con piperonil butóxido aplicado en la piel en Ganado de carne y becerros para controlar el piojo y la mosca del cuerno..

Se combina con con pirimifos (organofosforado) en aretes, con duración de hasta 5 meses para el control de la mosca del cuerno y de la cara.

### **PRALLETHRIN**

De cuarta generación, se usa para fumigar instalaciones y en caballos.



## CYPHENOTHHRIN

De cuarta generación, se le encuentra combinado con fipronil o piriproxifen.

### **DELTAMETRIN pyrethroide tipo II TÓXICO EN EXCESO PARA ABEJAS**

Se usa tópico en baños, spray o directo en piel para controlar estoparásitos en bovinos y ovejas.

En peces para controlar el piojo (*Lepeophtheirus salmonis* and *Caligus elongatus*)  
EMEA/MRL/893/03-FINAL

Puede repeler estoparásitos debido al “efecto del pié caliente”, este se explica como sigue: cuando el insecto “aterrija” en un animal, y retira sus patas de los pelos medicados del huesped, aunque el contacto sea muy corto, se produce un efecto de “noqueado” y los insectos y las garrapatas mueren cuando el deltametrin penetra por los nervios abiertos de sus patas. Eficacia que dá lugar a una reducción constante de mordeduras o ataques y al mismo tiempo la población de hembras de los insectos y garrapatas disminuye.

Protege a los rumiantes de mosquitos como *Cullicoides* spp por periodos de hasta 4 a 5 semanas.

Cuando se aplica a vacas su periodo de retiro es de 12 horas lo cual es una ventaja, porque permite medicarlas en cualquier etapa de estado productivo.

Para controlar a las pulgas es efectivo en >96%, sobre todo para *Ctenocephalides felis* DOI: 10.5772/54839

Dosis recomendadas de DELTAMETRIN		
<b>Perros</b>		
Forma aplicar	Parasitos	Dósis (contra parásitos susceptibles)
Baño	Pulgas, garrapatas. Piojos. Ácaros. Y otros	12.5-50 ppm (=mg/L) en el baño de acuerdo a las indicaciones para el isómero usado
<b>GATOS. Los Piretroides son muy TÓXICOS para los gatos!</b>		
<b>BOVINOS</b>		
Forma de aplicar	Parásitos	Dósis (contra parásitos susceptibles)
Baño, spray	Pulgas, garrapatas. Piojos. Ácaros. Y otros	12.5-50 ppm (=mg/L) en el baño dependiendo de las indicaciones
Pour-on	Pulgas, garrapatas. Piojos. Ácaros. Y otros	0.75-2 mg/kg, OBSERVA LAS INDICACIONES
<b>OVEJAS Y CABRAS</b>		
Delivery	Parasitos	Dósis (contra parásitos susceptibles)
Dip, spray	Pulgas, garrapatas. Piojos. Ácaros. Y otros	12.5-50 ppm (=mg/L) en el baño dependiendo de las indicaciones
Pour-on	Pulgas, garrapatas. Piojos. Ácaros. Y otros	0.75-2 mg/kg, dependiendo de las indicaciones
<b>Porcinos</b>		

Aplicación	Parasitos	Dosis (contra parásitos susceptibles)
Spray	Piojos y ácaros	12.5-50 ppm (=mg/L) en el baño dependiendo de las indicaciones
<b>CABALLOS</b>		
Delivery	Parasitos	Dosis (contra parásitos susceptibles)
Pour-on	Pulgas, garrapatas. Piojos. Ácaros. Y otros	0.75-2 mg/kg, dependiendo de las indicaciones
<b>SOUTH AMERICAN CAMELIDS</b>		
Delivery	Parasitos	Dosis (contra parásitos susceptibles)
Spray	Garrapatas. Moscas, acaros	12.5-50 ppm (=mg/L) en el baño dependiendo de las indicaciones

### Efectos Adversos de piretrinas

La administración de 15 g por vía bucal en humanos adultos ha producido la muerte. La muerte sobreviene por paro respiratorio. Es común la presencia de dermatitis por contacto, raro que se produzca un ataque anafiláctico. Grandes dosis por vía bucal pueden producir síntomas de excitación nerviosa, convulsión y parálisis.

Derivados

#### ALLETRIN –

El primer piretroide, un piretroide sintético que produce menos problemas de dermatitis. Tóxico para peces y abejas. Los insectos sujetos a su exposición se paralizan antes de morir. Para el control de **mosquitos** al aire libre se emplea por aspersión, en **concentraciones** reducidas. no se usa directamente la aletrina, sino algunos de sus isómeros en diferente número y proporción. Tenemos la d.aletrina, la cual está compuesta por 4 isómeros, [1R,trans;1R] + [1R,trans;1S] + [1R,cis;1R] + [1R,cis;1S], en una proporción aproximada de 4:4:1:1. Luego tenemos la esbiotrina que es el nombre que recibe la mezcla de dos isómeros, [1R,trans;R] y [1R,trans;S], en una proporción de 1:3. Y también la **bioaletrina** es una mezcla de dos isómeros, [1R,trans;1R] y [1R,trans;1S], en una proporción de 1:1. También tenemos la s.bioaletrina, que es una mezcla en la que predominan dos estereoisómeros de la aletrina I. Todos estos isómeros de la aletrina y sus diferentes mezclas siguen hoy en uso y muestran la importancia que tuvo este primer piretroide sintetizado.

Actúa sobre el sistema nervioso paralizando los insectos. interferencia en el mecanismo de transporte iónico a través de la membrana del axón, interfiriendo en la función neuronal y bloqueando las vías inhibitorias por:

1. Inhibición de la calcio – magnesio – ATPasa lo cual produce interferencia con el ión calcio.
2. Inhibiendo los canales de cloro en el receptor GABA.
3. Inhibiendo el calmodulín con bloqueo de los canales de ión calcio, incrementando los niveles de calcio libre y actuando sobre los neurotransmisores de las terminaciones nerviosas.

Estabilidad: se descompone por luz UV e hidroliza en medios alcalinos. Usos: control de moscas, mosquitos, hormigas y otras plagas domésticas y de salud pública. Formulación: aerosol, concentrado emulsificable, polvo espolvoreable, polvo mojable.

peligrosa para el ambiente; debería prestarse atención especial a los peces y a las abejas. Observaciones: la concentración de los piretroides en el ecosistema acuático disminuye rápidamente debido a la adsorción al sedimento, partículas suspendidas y plantas. La degradación microbiana y la fotodegradación también ocurren. Tiene poco potencial de lixiviación y alto potencial de bioacumulación. Comportamiento ambiental Solubilidad en agua: baja. Persistencia en el suelo: mediana. Movilidad en el suelo: ligera. Persistencia en agua sedimento: nd. Volatilidad: moderada a no volátil. Bioacumulación: alta.

### **Resmetrin,**

#### **ESFENVALERATO, de tercera generación-**

Reemplaza al fenvalerato, porque posee una mayor efectividad, y no se tiene que aplicar tan seguido.

Es muy tóxico para peces y abejas.

Al usarlo por aspersión en instalaciones, no se permite el acceso a estas hasta que se seque el producto.

#### **ETOFENPROX**

Insecticida con efectos similares al de los piretroides, se usa contra pulgas y garrapatas y como repelente de mosquitos. Se combina con el fipronil con las mismas indicaciones.

Al combinarlo con reguladores de crecimiento de los insectos, como (S) metoprene ó con el piriproxifen también mata huevecillos de pulgas y larva's. Combinado con con peperonil butoxido y con el sinergista, MGK 264, está indicado para iniciar la muerte de pulgas en 15 minutos, con duración de 30 días para matar las garrapatas cafés de los perros y las garrapatas de los venados, con efecto repelente contra mosquitos. Combinaciones similares en shampoo mata pulgas y garrapatas, evitando por hasta 30 días que los huevecillos de pulgas eclosionen

#### **INSECTICIDAS DERIVADOS DE EXTRACTOS HERBALES**

##### **ROTENONE**

Se usó para combatir la oruga, y en sudamérica para paralizar peces, los que flotaban y luego los comían.

Inhibe las enzimas respiratorias mitocondriales, no es soluble en agua pero soluble en alcoholes, acetona, tetracoloro de carbono, cloroformo y otros solventes orgánicos.

Muy irritante para la piel en Conejos y MUY TÓXICO PARA PECES Y VIDA ACUÁTICA.

Utilizado en perros y gatos para el control de parásitos artrópodos, incluyendo demodicosis localizada y contra *Otodectes cynotis* de la oreja del perro. PRECAUCIÓN En gatitos de menos de 4 semanas amamantándose no se debe usar. Y en aplicación local en gatos y perros, estos se lamen y se pueden intoxicar

## LIMONENO

Primero se usó como insecticida, es un terpeno ciclico, principal componente del aceite esencial de la piel de los limones y de otros cítricos, y de allí obtiene su nombre. Los limonoides tienen propiedades anticáncer, antivirales y antibacterianas, así mismo tienen propiedades larvicidas e insecticidas, en prueba. Entre los componentes de los aceites esenciales de los extractos cítricos destaca el limoneno como efectivo contra *Ctenocephalides felis*; ataca a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* mostraron una excelente actividad antibacteriana. Se ha demostrado que el limoneno, el mircenol, el linalol y el terpineol son agentes neurotóxicos contra diferentes insectos, se menciona que inhibe la acetilcolinesterasa

**Carece de efecto residual.** Esto resulta particularmente desventajoso en la ganadería, pues significa que habría que tratar al ganado muy a menudo. No obstante, por esa misma razón **no deja apenas residuos químicos** significativos en los tejidos del animal tratado (carne, leche, cueros, pelaje, etc.), lo que puede tener ventajas para su uso o comercialización (p.ej. en la ganadería ecológica). Recomendación, cuando se usa como matapulgas en perros y gatos evitar exposición prolongada al sol.

Otros estudios en animales sugieren que el limoneno tiene efectos ansiolíticos, produciendo un incremento de los neurotransmisores serotonina y dopamina en el cerebro. Se ha demostrado que la dispersión de limoneno en el ambiente ha producido la disminución de los síntomas depresivos de pacientes hospitalizados además de producir una fuerte inmunoestimulación.

El limoneno adsorbido a nanopartículas de Titanio produce también la apoptosis, o muerte celular, de las células de cáncer de mama y actualmente se está probando su efectividad en ensayos clínicos. El limoneno contra el reflujo gastroesofágico se ha utilizado con efectividad.

El limoneno también es utilizado como [insecticida](#) para repeler o matar hormigas, pulgones, cochinillas, moscas, ácaros, cucarachas, avispas, rosales, plantas ornamentales... ya que no es tóxico para los seres humanos y animales domésticos, ni perjudicial para la jardinería, plantas de interior y para el medio ambiente, por lo que se puede usar en hogares, oficinas y colegios. Siendo la composición del insecticida: d-limoneno, un disolvente [hidrófilo](#) no tóxico y un agente [emulsionante](#) no tóxico para poder solubilizar el d-limoneno en dicho disolvente.

<https://doi.org/10.1016/j.foreco.2008.08.008>; doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3475; Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 46(2), 160-175, 2017. / <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n2.67934>

El autor lo ha utilizado y formulado en el laboratorio de Nanocatálisis del Centro Universitario de los Altos, de la Universidad de Guadalajara, con su colega el Dr

Alejandro Larios, y lo ha utilizado con éxito en el control de diversas afecciones en los animales domésticos como: metritis en ganado lechero, verrugas en ganado Sharole de engorda, en dermatosis inespecífica de gatos, perros, caballos y vacas.

## INDOXACARB

Insecticida oxadiazine útil contra plagas lepidópteras. Tiene dos propiedades que le otorgan acción única contra pulgas.

De hecho es una prodroga, cuando la pulga lo ingiere se metaboliza rápido y transforma en un metabolito activo, este es el decarbometosilo de indoxarb, el cual a nivel celular, bloquea los canales iónicos voltaje dependientes de sodio, ningún otro insecticida tiene este efecto sobre las neuronas de la pulga.

Es poco tóxico, útil en casos de pulgas que desarrollaron Resistencia a otros pulguicidas. También afecta los huevecillos y larvas de las pulgas, rompiendo su ciclo vital. Se le combina con permetrin y con lufenuron.

USOS: en gatos todas las edades, cachorros y perros adultos controlando pulgas y garrapatas.

Recomendaciones de dosificación para el INDOXACARB		
<b>CANINOS</b>		
Administración	Parásitos	Dosis (contra parásitos susceptibles al indoxcarb)
Tópica (spot-on)	Pulgas	15-62.5 mg/kg, según el peso del animal
<b>FELINOS</b>		
Tópica (spot-on)	Pulgas	25-50 mg/kg, según el peso del animal

Existen presentación en forma de pipetas para aplicación tópica en perros

**Toxicidad aguda:** peces: extrema, CL50 (96h) trucha arco iris 0,65 mg/L; crustáceos: extrema, CE50 (48h) dáfidos 0,60 mg/L; aves: mediana a ligera; insectos (abejas): alta a mediana; lombrices de tierra: baja; algas: alta, CE50 (72h) *Raphidocelis subcapitata* 0,11 mg/L; plantas: helecho acuático: extrema

**Observaciones:** sus metabolitos son de mediana a altamente tóxicos para peces y daphnias y medianamente tóxicos para algas y lombrices de tierra.

## COMPUESTOS DE AZUFRE

El azufre elemental o azufre sublimado y sus preparados, entre los cuales el más común es la cal azufrada (ver antisépticos y desinfectante) utilizada para el control de ectoparásitos. La mezcla contiene  $\text{CaS}_2$ ,  $\text{CaS}_5$  and  $\text{CaS}_2\text{O}_3$ . La cal azufrada en inmersión se ha utilizado para el control de la sarna psoróptica y corióptica en ovejas, bovinos y caballos. Asimismo se ha utilizado contra la sarna sarcóptica en las especies mencionadas y en marranos y perros. Los animales deben ser inmersados en una solución al 2% a una temperatura de 100°F a intervalos de 8 días hasta lograr el control de la afección. Existen varios preparados a base de azufre para su aplicación en las pequeñas especies.

## **ENFASIS EN EL CONTROL DE INSECTOS**

Para el control de los insectos se debe retirar el foco de reproducción de los mismos y el aporte de alimentos. También se debe promover la presencia de enemigos naturales y de cosas tales como la liberación de machos esterilizados, como los del gusano barrenador, representando esto parte de programas importantes de control.

### **Repelentes**

DEET Nombre químico- N,N-Diethyl-m-toluamide

Repelen mosquitos, gnats, flies, fleas, ticks & chiggers

Necesita de aplicaciones frecuentes

Di-N-Propil Isocincomerona

MGK REPELENTE 326

Relativamente seguro

Por lo común se formula combinado con otros repelentes, insecticidas, y sinergistas para usar en mascotas y ganado

## **LITERATURA CITADA**

1.- Alva-Valdes, R., Wallace, D.H., Egerton, J.R., Benz, G.W., Gross, S.J., Wooden, J.W., Reuter, V.E.: Prophylactic efficacy of an ivermectin sustained-release bolus against challenge exposure with gastrointestinal and pulmonary nematode infective larvae in calves. *Am. J. Vet. Res.* 49(10): 1726-1728, Oct. 1988.

2.- Anderson, N. & Laby, R.: A new Concept of Anthelmintic use. *Proc., 8th Cong. Wld. Assoc. Vet. Parasit., (Sidney):* 4, 1977.

3.- Armour, J., Bairden, K. & Preston, J.M.: A study of the anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally occurring bovine gastrointestinal nematodes. *Vet. Rec.* 107: 226-227 (1980).

4.- Arther, R.G. and Cox, D.D.: Anthelmintic efficacy of febantel combined with praziquantel against *Anciclostoma tubaeforme*, *Toxocara cati*, and *Taenia taeniaformis* in cats, *Am. J. Vet. Res.* 47(9): 2041-2042 (1986).

5.- Baner, C. y Hafner, M.: Efficacy of two formulations of netobimin against gastrointestinal helminths in Sheep. *Vet. Rec.* 127: 621-622 (1990).

6.- Bliss, D.H. & Todd, A.C., Milk production by Wisconsin dairy cattle after deworming with thiabendazole. *Vet. Med./Small An. Clin.* 69: 683-640 (1974).

7.- Boray, J.C., Happich, F.A. & Andrews, J.C.: Comparative therapeutic tests in sheep with mature and immature fluke. *Vet. Rec.* 80: 218-224 (1967).

- 8.- Bowman, D.D., Parsons, J.C., Grieve, R.B. and Hepler, D.I.: Effects of milbemicin on adult *Toxocara canis* in dogs with experimentally induced infection. *Am. J. Vet. Res.* 49(11): 1986-1989, Nov. 1987.
- 9.- Carg, R.C. and Donahue, W.A.: Pharmacologic profile of methoprene, and insect growth regulator, in cattle, dogs and cats. In: *Topics on drug therapy.* JAVMA 194(3): 410-412, Feb. 1989.
- 10.- Carmichael, I., Visser, R., Schneider, D.\* Soll, M.: *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin. *Journal of the South African veterinary association.* (1987).
- 11.- Clayton, H.M. & Neave, R.M.S.: Efficacy of mebendazole against *Dictyocaulus arnfieldi* in the donkey. *Vet. Rec.* 105 571-572 (1979).
- 12.- Craig, R.R.: Anthelmintic resistance in horses. *Equine Veterinary Science* 7(6): 390-391 (1987).
- 13.- Graig, M., Field, R.W. & Rupp, G.P.; Use of the sustained-release morantel bolus in stocker calves in Southern United States. *Am. J. Vet. Res.* 49 (10): 1729-1732, Oct. 1988.
- 14.- De Bont, J, Van Acken, D., Verycruyse, J., Fransen, J., Southgate, V.R. & Franson, D.: The effect of praziquantel on schistosoma nasale infections in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 12: 455-458 (1989).
- 15.- Downey, N.G. & O' Shea, J.: Calf parasite control by means of low-level anthelmintic administered via the drinking water. *Vet. Rec.* 100: 265-266 (1977).
- 16.- Drudge, J.H. & Lions, E.T.: Newer developments in helminth control and *Strongylus Vulgaris* research. *Pro. Am. Assoc. Equine Practit.* 11th Annual Convention: 381-389 (1965).
- 17.- Duncan, J.L., Macbeth, D.G., Best, J.M.J. et al: The efficacy of fenbendazoles in the control of immature strongyle affections in ponies. *Equine Vet. J.* 9: 146-149 (1977).
- 18.- Hass, D.K. & Collins, J.A.: Feline Anthelmintics: A comparative evaluation of six products. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician.* 423-425, Apr. 1975.
- 19.- Harvey, T.L. & Bretour, J.R.: Control of horn flies on cattle with insecticide pellets fired from a CO<sub>2</sub>-operated pistol. *Veterinary Parasitology* 29: 65-71. (1988).
- 20.- Hennessy, D.R., Steel, J.W., Lacey, E., Eagleson, G.K. & Prichard, R.K.: The disposition of albendazole in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 12 421-429 (1989).
- 21.- Herd, R.P.: Prophylactic use of anthelmintics in: *Current Therapy in Equine Medicine.* 2a. Ed., Edward Robinson, W.B. Saunders (1987).

22.- French, D.D., Klein, T.M., Foil, C.S., Miller, R.I., Foil, L.D., Chapman, M.R. & McClure, J.J.: Efficacy of ivermectin in paste and injectable formulations against microfilariae of *Onchocerca cervicalis* and resolution of associated dermatitis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 49 (9): 1550-1554, Sept. 1988.

23.- Folz, S.D. et al.: In vitro response *Haemonchus contortus* larvae harvested during different times of the patent period of anthelmintics. *Research in Veterinary Science* 45: 264-266 (1988).

24.- Gemmell, M.A. & Oudemans, G.: The effect of fospirate on *Equinococcus granulosus* and *Taenia hidatygena* infections in dogs. *Research in Veterinary Science* 19: 216-217 (1975).

25.- Gemmell, M.A. & Oudemans, G.: The effect of nitroscanate on *Equinococcus granulosus* and *Taenia hidatygena* infections in dogs. *Research in Veterinary Science* 19: 217-219 (1975).

26.- Genchi, C., Traldi, G. and Manfredi, M.T.: field trials of the anthelmintic efficacy of nitroscanate and mebendazole in dogs. *Veterinary Records* 126 (4): 77-80, Enero 1990.

27.- Loch, W., Worthy K. and Ireland, F.: The effect of phenothiazine on plasma prolactin levels in non-pregnant mares. *Equine Vet. J.* 22(1): 30-32 (1990).

28.- Lonsdale, B., Tarry, D.W., Bowen, F.L. and Stansfield, D.G.: Cyromazine pour-on for the prevention of cutaneous myiasis of sheep. *Veterinary Record.* 126(9): 207-210, Mar. 1990.

29.- Lyons, E.T., Drudge, J.H. and Tolliver, S.C.: Controlled and field testing provides the answer by comparing the activity of both forms of this compound against *Parascaris equorum*. In: The ascaricidal efficacy of ivermectin paste in horses: As good as injectable? *Vet. Medicine.* 1062-1068, Nov. 1986.

30.- Maes, L., Vanparijs, O., Lauwers, H. y Decheos, W.: Comparative efficacy of closantel and tridabendazoles against *Fasciola hepatica* in experimentally injected Sheep. *Vet. Rec.* 127: 450-452 (1990).

31.- Marriner, S.: Anthelmintic drugs. In: *Therapeutics in Practice.* *Veterinary Record.* 118: 181-184, Feb. 1986.

32.- Mendoza-de Gives, P., Njera F.R., Herrera-Rodríguez, D. and Roncalli, A.R.: Efficacy of ivermectin against the abomasal nematode *Mecistocirrus digitatus* in naturally infected zebu calves. *Am. J. Vet. Res.* 48(11): 1611-1612, Nov. 1987.



- 33.- Owen, J., Slocombe, D. and Cote, J.F.: Effectiveness of an Ivermectin Liquid Formulation Given by Nasogastric Tube Against Strongyles in Horses. *Can Vet. J.* 29: 986-988, Dec. 1988.
- 34.- Paul, J.W.: Anthelmintic therapy. En: *Current Veterinary Therapy 2. Food Animal Practice.* Ed. Howard, J.L. (1986).
- 35.- Quick, M.P. and Hogg, R.A.: Triazophos poisoning in goslings. *Veterinary Record.* 127(2): 40-41, Jul. 1990.
- 36.- Richards, R.J., and Somerville, J.M.: Field trials with nitroscanate against cestodes and nematodes in dogs. *Veterinary Record* 106: 332-335, Apr. 1980.
- 37.- Richards, R.J., Bowen, F.L., Essenwein, F., Steiger, R.F. and Bøschner, G.: The efficacy of triclabendazole and other anthelmintics against *F. hepatica* in controlled studies in cattle. *Veterinary Record.* 126(9): 213-216, Mar. 1990.
- 38.- Round, M.C., Simpson, D.J., Haselden, C.S. et al: Horse strongyles' tolerance to anthelmintics. *Vet. Rec.* 95: 517-518 (1974).
- 39.- Sharp, M.L. and McCurdy, H.D.: Anthelmintic efficacy of febantel combined with praziquantel in dogs. *JAVMA* 187(3): 254-255, Aug. 1985.
- 40.- Soll, M.D. and Smith, C.J.Z.: Efficacy of ivermectin against the pig mange mite *Sarcoptes scabiei* var. *suis*. *Journal of the south African Veterinary Association* 58(1): 29-30 (1987).
- 41.- Toutain, P.L., Campan, M., Galtier, P. & Alvinerie, M.: Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 11: 288-291 (1988).
- 42.- Uhlinger, Ch, Fetrow, J. and Johnstone, C.: A Field Evaluation of Benzimidazole and Nonbenzimidazole Drugs in a herd of Dairy Goats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2: 113-116 (1988).
- 43.- Watson, A.D., Sangster, N.C., Church, D.B. and Van Gogh, H.: Levamisole pharmacokinetics and bioavailability in dogs. *Research in veterinary science* 45: 411-413 (1988).
- 44.- Wright, C., Guillot, F.S. and George, J.E.: Efficacy of acaricides against chorioptic mange of goats. *Am. J. Vet. Res.* 49(6): 903-904, Jun. 1988.
- 45.- Yazwinski, T.A., Newby, T.J. and Greenway, T.E.: Autumn acquisition of nematodes by calves given a morantel sustained-release bolus the preceding spring. *Am. J. Vet. Res.* 48(11): 1607-1610, Nov. 1987.

## **CAP 9. FISIOLÓGÍA Y FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

### **ES MUCHO MAS QUE MILLARES DE NEURONAS**

En los animales productivos, de compañía y de zoológico, entre muchos, se relacionan con el medio ambiente por dos sistemas nerviosos: El sistema nervioso Somático (SNS) y el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

EL SNS inerva los músculos esqueléticos y controla las funciones motoras del organismo. Sus axones tienen origen en la médula espinal y el neuro transmisor que liberan es la Acetilcolina (ACh), muchos medicamentos pueden afectar al SNS,

El SNA es un sistema apasionante, puesto que este sistema controla todo aquello no controlado por la voluntad, y el conocimiento profundo de su fisiología es un reto, pero a la vez es un logro, porque es base del diagnóstico clínico en los animales productivos.

**UN DIAGNOSTICO ACERTADO DA LUGAR A UNA TERAPIA ACERTADA**

En medicina veterinaria y zootecnia, el estudio del sistema nervioso autónomo ocupa un lugar destacado porque los animales productivos se comportan según el ambiente que los rodea. Esto quiere decir, que si el ambiente es favorable el animal doméstico será más redituable. Para aumentar la productividad el hombre ha manipulado la genética para lograr aves con mayor rendimiento en carne y huevo; vacas con capacidad productora de leche que sobrepasa las necesidades de su cría; cerdos con una capacidad para convertir el alimento que les permite que en un lapso de seis meses alcancen un peso corporal mayor de 90 kilogramos.

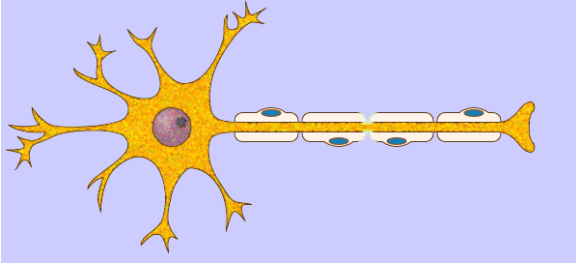
Todas estas ventajas se acompañan de una ambientación productiva de los animales domésticos, que les permite realizar sus procesos homeostáticos internos en equilibrio óptimo. Ahora bien, cuando un caballo sufre un cólico por causas de origen alimenticio, el cólico no es más que una de las expresiones sintomáticas de incomodidad interna que expresa el animal. Asimismo, si un bovino presenta atonía ruminal probablemente porque los mecanismos homeostáticos del animal están alterados por causas relacionadas con su manejo y alimentación.

La diarrea y el vómito de los cachorritos con parvovirus son también un ejemplo de enfermedad que alteran la fisiología autónoma del paciente.

Estos ejemplos sencillos son muestra de la sutileza y complejidad de los mecanismos que controlan los procesos homeostáticos, que a su vez le dan el sentido de bienestar al animal. Los procesos de control interno no están regidos por la voluntad del animal, es decir, el animal no está capacitado para ordenarle a su órgano cardiaco que aumente su frecuencia cardiaca y su capacidad de bombeo sanguíneo; asimismo, es poco probable que la continua secreción de saliva observada en los rumiantes sea voluntaria; también es difícil creer que un cerdo le "ordene" a su aparato alimentario que se autoproduzca un estado de diarrea. Estos ejemplos indican las respuestas reflejas del animal productivo a los desequilibrios del medio. El conocimiento básico de la función autónoma también es de prioritaria importancia porque existen numerosas sustancias químicas que imitan o alteran su función, lo que obliga a los médicos veterinarios a estudiar intensamente con el objeto de que puedan elegir los medicamentos indicados para corregir tales disfunciones autónomas, o tomar las medidas terapéuticas más lógicas en aquellos casos en que los animales domésticos son expuestos a sustancias tóxicas que afectan el sistema nervioso autónomo (SNA). El propósito de este capítulo es recordarle al lector la función nerviosa, Para que sirva de antecedente al estudio de los medicamentos que tienen su acción sobre dicho sistema. Para lograrlo se estudiará la función nerviosa exponiendo primero lo más sencillo y después lo más complejo<sup>5,6,10,22,32,39</sup>.

## IMPULSO NERVIOSO

Los impulsos que viajan a lo largo de las fibras nerviosas representan la única vía por medio de la cual se puede transmitir la información hacia, desde o dentro del sistema nervioso central. Las fibras nerviosas están formadas por un material gelatinoso semilíquido el axoplasma que está limitado por el axolema. Este es una membrana tan delgada que sólo es posible observarla con microscopio electrónico. En las fibras nerviosas más delgadas, el axón con su axolema están rodeados sólo por el neurilema,



llamada vaina de Schwann, que es una membrana lipoproteica muy delgada. En las fibras más grandes, es decir, las mielinizadas o meduladas, se observa la presencia de una vaina de mielina que se acomoda entre el axolema y el neurilema. Esta vaina presenta interrupciones en su estructura, las cuales le permiten formar los nódulos de Ranvier. De

hecho la vaina de mielina deriva del neurilema, el que se enrolla y da hasta 20 vueltas alrededor del axón.

La parte más importante de estas estructuras es el axolema porque mantiene los límites entre el axoplasma y el líquido extracelular. Cuando el nervio está en reposo, a lo largo del axolema puede observarse diferencia de potencial llamado potencial de delimitación. Esta diferencia se produce como sigue: los iones de sodio son extruidos por acción de la bomba de sodio, la cual los hace cruzar el axolema de tal manera que la concentración de estos iones es menor en el axoplasma que en el exterior.

Esto inevitablemente provoca un fenómeno que se adapta a lo predicho por la ecuación de Gibbs-Donan, en la cual se establece que los iones que se difunden libremente en este caso el potasio y el cloro, se distribuyen a ambos lados de la membrana, de tal manera que la concentración de los iones del potasio es mayor en el axoplasma que en el líquido extracelular circundante, para el cloro se observa una distribución similar pero en sentido opuesto.

Cuando dichos iones se acomodan, podrían exhibir una tendencia a difundirse por gradientes de concentración; sin embargo, esta tendencia se desequilibra por el hecho de que los iones con carga positiva se alinean de inmediato por fuera del axolema y los iones con carga negativa toman una posición similar por dentro de la membrana. Esta diferencia de potencial basta para evitar la difusión de los iones, con lo cual se mantiene la distribución iónica impuesta por el efecto de Gibbs-Donan, a pesar de que la tendencia real es de destruirla. Este potencial de reposo se mantiene hasta que el nervio es estimulado.

Cuando sucede esto se provocan áreas de polarización inversa en el punto donde es aplicado el estímulo y donde se vuelve positivo respecto al exterior. Esta acción establece corrientes de actividad que transfieren el efecto de polarización inversa a las áreas adyacentes del nervio, mientras que la parte estimulada regresa a su estado normal antes del estímulo.

Esto se ilustra en la figura SNA-1.

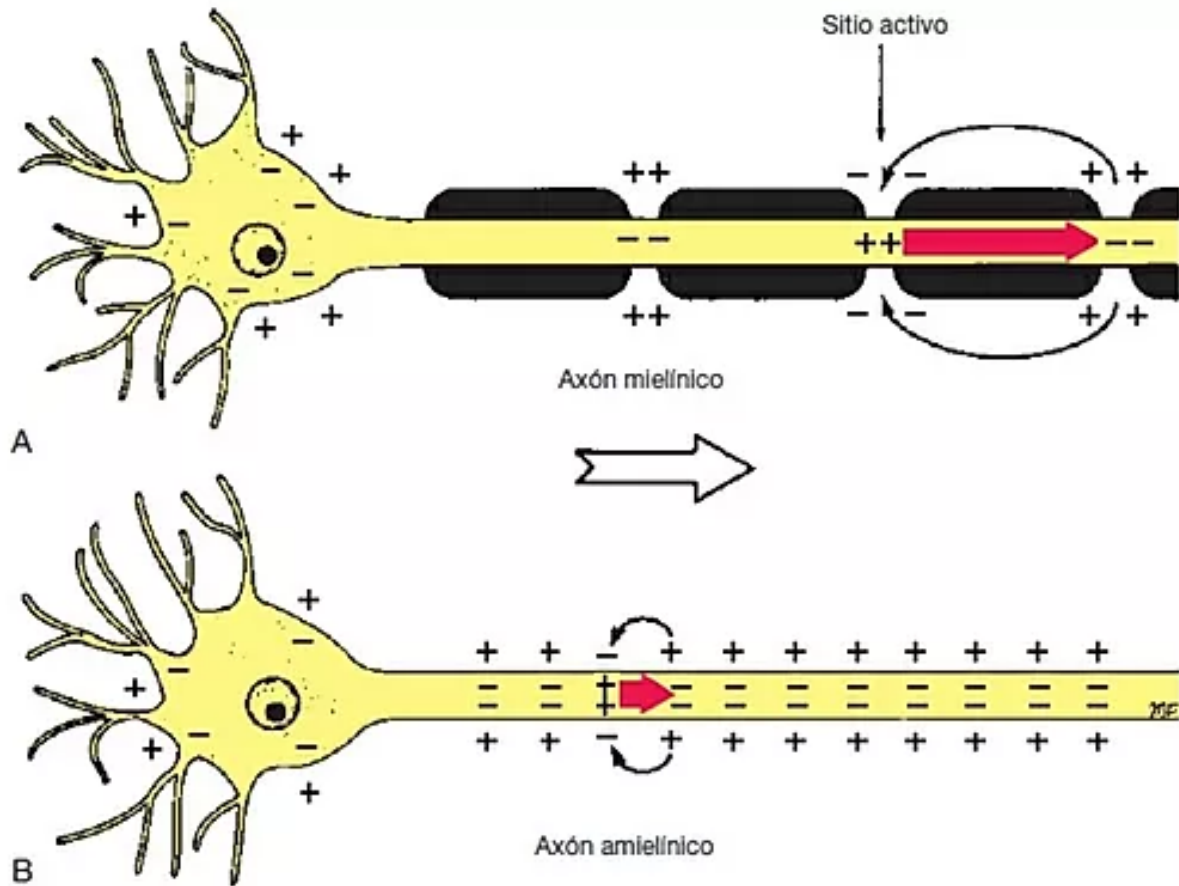


Figura SNA- 1 Conducción del impulso en los nervios mielinados y no mielinados

En los nervios no mielinados la transmisión del impulso nervioso es continuo hasta que todo el nervio ha sido alcanzado por el estímulo. En las fibras mielinadas el estímulo inicia el cambio a nivel de la membrana en un nódulo de Ranvier y de aquí brinca de nodo en nodo, a lo que se denomina conducción saltatoria. La manera como se realiza este fenómeno presenta varias ventajas: el impulso nervioso viaja con más rapidez y con menos gasto energético porque los cambios de membrana se realizan en áreas intermitentes; en las fibras nerviosas con mayor diámetro, los nodos de Ranvier están espaciados con más libertad, mientras que en las fibras más delgadas los espacios son menores. Si se estimula una fibra a la mitad de su longitud, los impulsos corren en ambas direcciones desde el punto de estimulación; pero si el estímulo se aplica en la parte terminal de la fibra, el impulso se conducirá a lo largo del nervio sin posibilidad de regresar, porque el nervio está despolarizado y es refractario a los estímulos, de modo que cuando el estado refractario desaparece el impulso nervioso ya está muy lejos y su corriente de acción no puede estimular el sitio repolarizado.

Se produce el fenómeno de despolarización cuando un estímulo provoca un incremento en la permeabilidad del axolema respecto del sodio y éste pasa hacia el interior del nervio, y deja pasar un breve periodo de tiempo para que el potasio salga del nervio. Durante este breve momento el sodio y el potasio se encuentran juntos en el interior del nervio. Cuando el potasio sale del nervio, el interior de éste se torna positivo en relación con el exterior, y al desarrollarse esta diferencia de potencial, que puede llegar hasta los

120 milivoltios, se produce la fase inicial del potencial de acción, como se observa en la

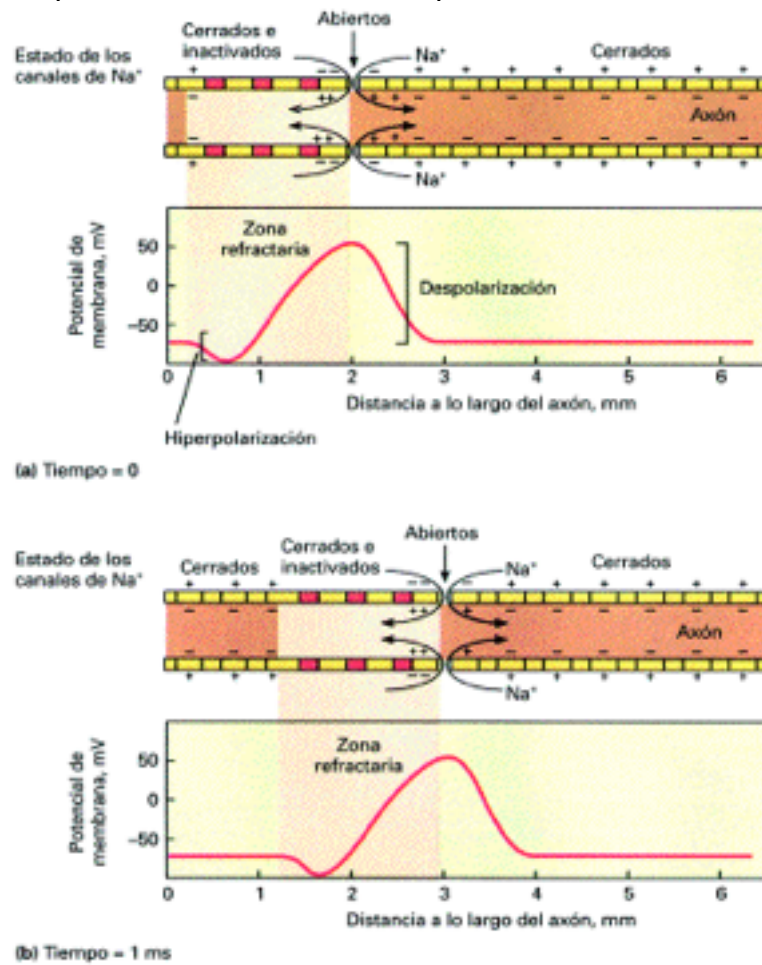


figura SNA-2

(b) Tiempo = 1 ms

.Figura SNA – 2 Eventos fisicoquímicos del potencial de acción

Cuando el potasio abandona el nervio, la diferencia de potencial vuelve a su valor inicial. Durante el periodo de recuperación que sigue después de que pasa el impulso nervioso, un mecanismo de bombeo hace regresar al sodio hacia el espacio extracelular y el potasio hacia el interior del nervio para restaurar el potencial de reposo.

### TIPO DE FIBRAS NERVIOSAS

Por su estructura y función, las fibras nerviosas se dividen en tres grupos: A, B y C. Las de los grupos A y B poseen mielina, las del C son amielínicas y presentan un diámetro pequeño (1 micra) cuya velocidad de conducción que fluctúa entre uno a dos metros por segundo. Se calcula que la velocidad de conducción de las fibras amielínicas es directamente proporcional a la raíz cuadrada de su diámetro. Las fibras posganglionares del sistema nervioso autónomo están constituidas principalmente por fibras de tipo C, que también transmiten las sensaciones "lentas" de dolor. Como se sabe, las fibras mielinadas conducen los impulsos nerviosos con una velocidad cinco veces mayor que las fibras mielínicas del mismo diámetro. Las fibras del grupo A poseen diámetro de 1 a 20  $\mu$  y dan velocidades de conducción de cinco a 100 metros por segundo.

Las fibras del grupo A se subdividen en fibras  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ; de éstas las más grandes son las que inervan al músculo voluntario y muchos de los órganos de los sentidos. Su estructura también les permite conducir las sensaciones "rápidas" de dolor. Las fibras  $\gamma$  inervan los husos de fibras musculares y por esto participan en el control del tono muscular. Las fibras del grupo B tienen un diámetro de 2 a 3  $\mu$  y una velocidad de

conducción de 10 a 15 metros por segundo; se diferencian de las fibras A del mismo diámetro por la dirección y magnitud de los cambios de potencial que de inmediato provoca en respuesta al potencial de acción del estímulo nervioso. Las fibras del grupo A exhiben potenciales de acción tanto positivos como negativos después del paso del estímulo, pero las fibras B sólo exhiben potenciales positivos después de que pasa el estímulo nervioso. Los nervios preganglionares de los sistemas simpático y parasimpático están formados por fibras B. Mientras más pequeña sea una fibra nerviosa, mayor será su sensibilidad a los anestésicos locales. Entonces los procesos de transmisión lenta del dolor son sólo afectados parcialmente.

Según la clasificación de [Erlanger](#) y [Gasser](#), las fibras nerviosas que forman los nervios pueden clasificarse en varios tipos: A, B y C.

- Fibras de tipo A, con vaina de [mielina](#) y que se subdividen en los tipos:
  - Alfa: velocidad de conducción 70-120 m/s, diámetro 12-20 micras, responsables de la contracción del [músculo esquelético](#).
  - Beta: velocidad de conducción 30-70 m/s, diámetro 5-12 micras, son fibras sensitivas responsables del [tacto](#) y la [presión](#).
  - Gamma: velocidad de conducción 15-30 m/s, diámetro de 3-6 micras, responsables de la transmisión a los [husos musculares](#).
  - Delta: velocidad de conducción 12-30 m/s, diámetro 2-5 micras, responsables de la transmisión del [dolor](#) agudo localizado, temperatura y parte del tacto;
- Fibras B, con vaina de mielina, responsables de la conexión [preganglionar](#) del sistema nervioso autónomo, velocidad de conducción 3-15 m/s, diámetro inferior a tres micras.
- Fibras C, sin vaina de mielina. Son las responsables de la transmisión del dolor profundo difuso, olfato, información de algunos mecanorreceptores, respuestas de los arcos reflejos y posganglionares del sistema nervioso autónomo, velocidad de conducción 0,5-2 m/s, diámetro 0,4-1,2 micras.

ENSEGUIDA VEAMOS UN CUADRO QUE DESCRIBE ESTOS TIPOS DE FIBRAS

Tipo	Diámetro $\mu\text{m}$	Velocidad m/s	Función
<b>Tipo A</b> <b>Mielinicas</b>			
$\alpha$	<b>10 - 20</b>	70 - 120	Motoras
$\beta$	<b>5 - 12</b>	40 - 70	Sensitiva: tacto y presión.
$\gamma$	<b>3 - 6</b>	10 - 50	Huso muscular (tono muscular).
$\delta$	<b>2 - 5</b>	6 - 30	Dolor agudo y temperatura.
<b>Tipo B</b> <b>Mielinicas</b>	<b>&lt; 3</b>	3 - 15	Sistema autónomo (preganglionares).
<b>Tipo C</b> <b>Amielinicas.</b>	<b>0,4 - 1,2</b>	0,5 - 2,0	Sistema autónomo (postganglionares) y dolor sordo.

## **PROCESOS QUÍMICOS DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA**

En la actualidad se han demostrado o propuesto varias sustancias que funcionan como neurotransmisores. Algunas de los grupos más mencionados incluyen:

### **1. MONOAMINAS**

- noradrenalina (NA) o norepinefrina (NE)
- adrenalina (Ad) o epinefrina (E)
- acetilcolina (Ach)
- dopamina (DA)
- serotonina (5HT)
- histamina (HIST)

### **2. AMINOÁCIDOS**

- Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
- Ácido glutámico (GLU)
- glicina (GLY)
- taurina (TAUR)

### **3. NEUROPEPTIDOS**

- met-enkefalina
- len-enkefalina
- substancia P
- neurotensina
- endorfina á
- ACTH
- angiotensina II
- oxitocina
- vasopresina
- polipéptido intestinal vasoactivo
- somatostatina
- hormona liberadora de tirotrina
- hormona liberadora de hormona luteinizante
- bombesina
- carosina
- polipéptido parecido a la colecistocinina

### **4. PURINAS Y ÓXIDO NÍTRICO**

- ATP, óxido nítrico

La importancia de conocer como funcionan estos neurotransmisores consiste en que permite comprender el mecanismo de acción de muchos de los medicamentos que se emplean en la práctica clínica diaria. Por ejemplo, la adrenalina como relajante bronquial en los choques anafilácticos; o la ivermectina, antiparasitario de reciente adquisición, cuyo mecanismo de acción se relaciona con el ácido gamma-aminobutírico y otros más.

Para que una sustancia química permita la neurotransmisión debe llenar ciertos requisitos y ajustarse a una serie de criterios fisiológicos como:

1. Estar presente en la terminal presináptica.
2. Las enzimas que promueven su síntesis y degradación deben estar presentes en o cerca de la sinapsis.

3. Debe liberarse de la fibra nerviosa presináptica.

4. Cuando se administra experimentalmente, debe causar los mismos efectos sobre la membrana postsináptica, similares a los que produce cualquier otro neurotransmisor durante los procesos fisiológicos nerviosos normales.

Desde hace años existe evidencia experimental y en la práctica médico clínica la importancia que como neurotransmisores poseen la acetilcolina, adrenalina y noradrenalina. Sin embargo, hay datos experimentales gracias a los cuales se han obtenido pruebas que permiten considerar otras sustancias como neurotransmisores. Entre estos se mencionan también los siguientes:

**LRF:** Factor liberador de hormona luteinizante que realiza un importante papel en los fenómenos del control nervioso de la reproducción. Hay probabilidad de que posea efectos afrodisiacos.

**Endorfina  $\beta$ :** Este compuesto es de gran ayuda para el organismo porque desconoce o inhibe las respuestas al dolor, de manera similar a como lo hace la morfina. El mecanismo por el cual se logra la anestesia, con acupuntura y placebos consiste en ejercer su acción sobre la endorfina  $\beta$  o sobre un producto químico similar. El autor trabajando con antagonistas opioide como la naloxona, observa que la endorfina tiene que ver con la fertilidad, prolificidad y el comportamiento reproductivo de los animales domésticos

**Enkefalina:** Una de las endorfinas más pequeñas cuyo nombre proviene del griego "cabeza". Como la endorfina, su acción está relacionada con el alivio del dolor.

**Factor S:** Polipéptido que parece promover el sueño; cuando el Factor S se obtiene del líquido cerebral de ovejas y cabras a las que no se les permite dormir. Incrementa el tiempo de sueño en conejos.

**Bombesina:** Sustancia descubierta en la piel de la rana Bombina bombina. Transforma a las ratas en animales de sangre fría cuando se les administra directamente en el cerebro. La bombesina también estimula el sistema nervioso simpático y puede ser de gran utilidad para estudios experimentales si las calorías presentes en los alimentos se utilizan para producir calor o se almacenan como grasas.

**Somatostatina:** Inhibe o desconecta la función del sistema simpático autónomo y podría utilizarse para disminuir la presión arterial.

**Sustancia P:** Está relacionada con la transmisión de señales dolorosas desde el organismo hacia el cerebro. En la actualidad se intenta encontrar una sustancia que inhiba la función de ésta lo cual permitiría obtener el anestésico ideal.

**Bradicinina:** Esta sustancia también se relaciona con los procesos nerviosos de transmisión del dolor. La inyección de dosis pequeñísimas provoca un dolor intenso en el sitio de la inyección, por lo que se considera la sustancia conocida más dolorosa.

**Angiotensina:** Este péptido controla la excreción de líquidos en el riñón; en los animales de experimentación provoca una sed muy intensa cuando se les inyecta por vía intracerebral. Podría servir de base para nuevos medicamentos antihipertensores.

**Colecistocinina:** Sustancia originalmente descubierta en el intestino y, en concentraciones importantes, en las partes más evolucionadas del cerebro, es decir, en la corteza cerebral. Algunos investigadores afirman que transmite señales desde el cerebro para dejar de comer; si existe una deficiencia, se presenta obesidad por comer en exceso. La investigación permite observar que se encuentra en menor concentración en cepas de ratas genéticamente obesas.

**Neurotensina:** Sustancia de poderosos efectos analgésicos en los animales de experimentación, cuya molécula química se está estudiando para ver la posibilidad de fabricar sustancias analgésicas.



**ACTH:** Este péptido es producido por la glándula pituitaria, pero también se encuentra en las células nerviosas del cerebro. Varios estudios muestran que cuando a las personas se les inyecta un poco de ACTH, mejoran su capacidad de aprendizaje y memoria. Se ha observado que la vasopresina y la oxitocina también contribuyen al mejoramiento del aprendizaje y de la memoria. Estos experimentos aún no son definitivos.

**Oxido nítrico:** Neurotransmisor importante no adrenérgico, no colinérgico; considerado importante en las respuestas vasculares.

**Glutamato:** Dentro del SNC glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal. Las neuronas que responden al glutamato se conocen como neuronas glutamatérgico

Estas nuevas sustancias, relacionadas con la función nerviosa, demuestran lo complejo del sistema nervioso y la importancia que tiene conocer su fisiología para comprender el efecto del ambiente sobre el organismo vivo y tomar las medidas preventivas y terapéuticas necesarias para que los animales domésticos sean más productivos.

## TIPOS DE RESPUESTA POSTSINAPTICA A LOS NEUROTRANSMISORES

En los sistemas vivos existen mecanismos homeostáticos que les permiten ajustarse o adaptarse a los cambios del ambiente. Para realizar estos ajustes homeostáticos los animales productivos se valen de respuestas rápidas transitorias y respuestas lentas sostenidas.

**Respuestas rápidas transitorias:** Provocan una alteración momentánea de la capacidad de conducción de la membrana, de manera independiente al potencial de la misma y ponen en juego los receptores de las uniones sinápticas especializadas. Esta forma de neurotransmisión provoca cambios indirectos en la excitabilidad de un elemento excitable único por un periodo de tiempo muy breve medible en milisegundos.

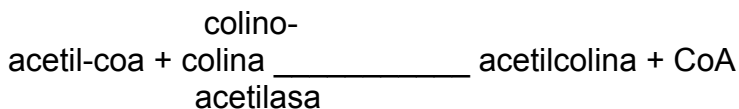
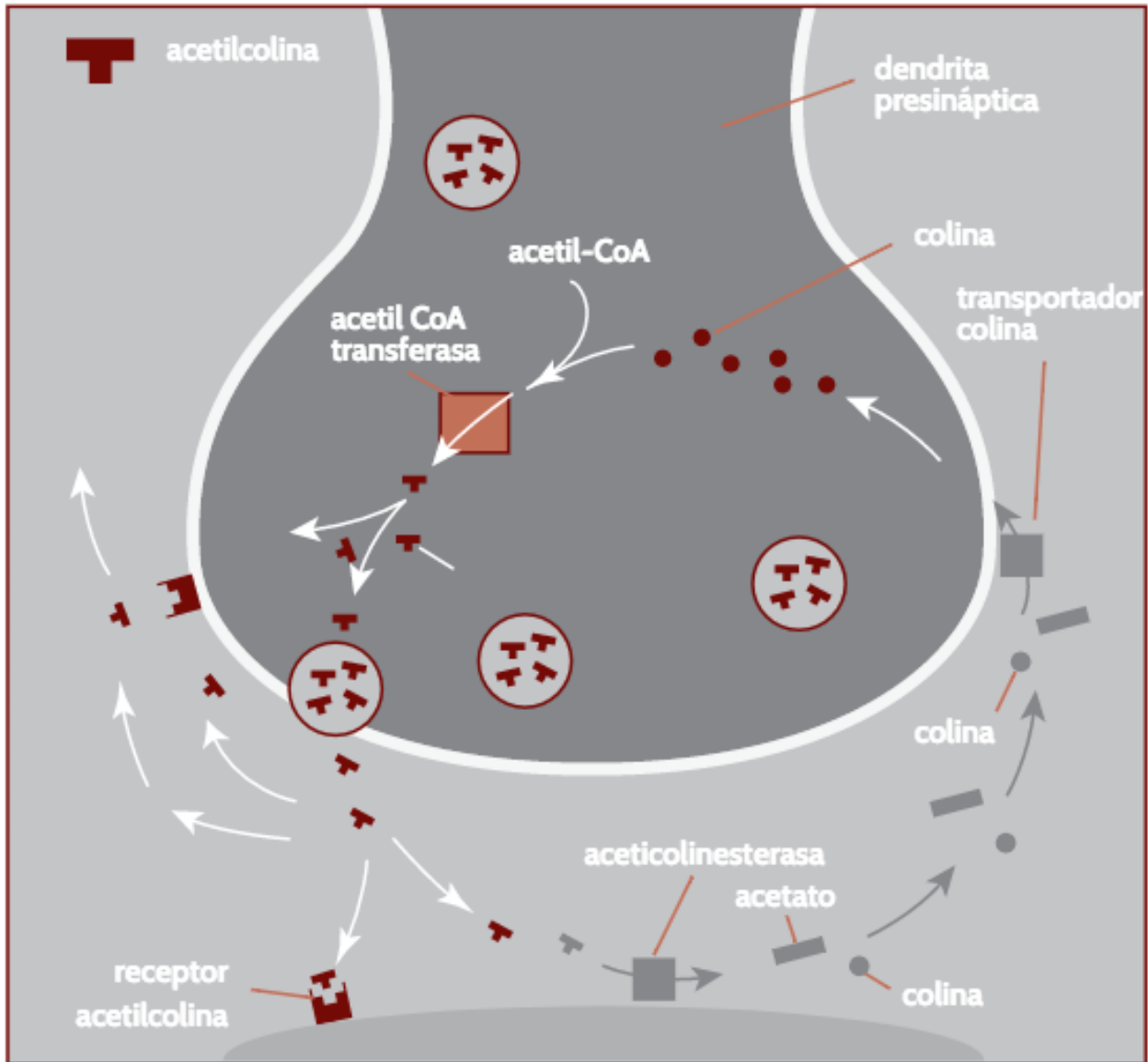
**Respuestas lentas sostenidas:** En la mayoría de los casos el agente transmisor actúa como primer mensajero; es decir ejerce su efecto con un receptor específico de la membrana postsináptica. El ejemplo más ilustrativo es la adenilciclasa, en la cual, la interacción o conjugación del transmisor con su receptor o de una macromolécula íntimamente ligada con el mismo receptor. Esta acción se ilustra al considerar la activación de la adenilciclasa por la noradrenalina en la cual se provoca el inicio una serie de ajustes metabólicos y de control en la célula. Estos ajustes pueden provocar cambios en la resistencia, en las gradientes iónicos, en la afinidad de la membrana por sus receptores, etc., y de esta manera pueden alterar la excitabilidad de la respuesta celular por periodos de tiempo relativamente largos que pueden durar segundos y hasta minutos. Es el punto de unión entre una neurona presináptica y otra postsináptica<sup>5,8,10,15,22,23,25,26,29,31</sup> que se puede representar en la figura SNA-4.

Figura SNA – 4 Sinapsis colinérgica (en idioma inglés tomada del cyber espacio)

Obsérvese la serie de eventos que se suceden en una **sinapsis colinérgica** típica. Entre éstos se incluye la síntesis de ACh por la colinoacetilasa, lo cual es muy probable que suceda dentro del citoplasma. Asimismo, se observa el sitio de almacenamiento en las vesículas sinápticas o sinaptosomas y su liberación, gracias a la cual ocupa el receptor colinérgico presente en la neurona postsináptica y lo estimula para posteriormente ser inactivada por acción de la colinesterasa. Se desconoce todavía el mecanismo por el cual es liberada la acetilcolina cuando llega el impulso nervioso. En la figura SNA-3 también se observan los procesos catabólicos de la ACh. Nótese cómo la colina liberada difunde

hacia el interior de la neurona presináptica para integrarse en los procesos de síntesis de acetilcolina. Los eventos descritos se pueden resumir como siguen:

1. Síntesis: La colinoacetilasa se encuentra en el citoplasma de la fibra presináptica en donde la acetilcolina (ACh) es sintetizada de acuerdo con la siguiente reacción:



2. Almacenamiento: La acetilcolina es almacenada en pequeñas vesículas sinápticas que al observarlas en el microscopio electrónico se encuentran densamente concentradas en el área de contacto sináptico.

3. Liberación: El contenido de las vesículas (ACh) es liberado por estimulación nerviosa la cual expulsa por exocitosis a la acetilcolina hacia el espacio intersináptico. Este proceso de liberación de la acetilcolina también depende de la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la fibra presináptica.

4. Acción: La ACh se combina con los receptores colinérgicos localizados en la membrana celular postsináptica. Hay dos tipos de receptores colinérgicos: "muscarínicos" y "nicotínicos". Estos receptores serán discutidos más adelante.

5. Metabolismo: La acetilcolina liberada es rápidamente metabolizada por la enzima colinesterasa, localizada en la membrana postsináptica, muy cerca de los receptores. La reacción puede resumirse como sigue:



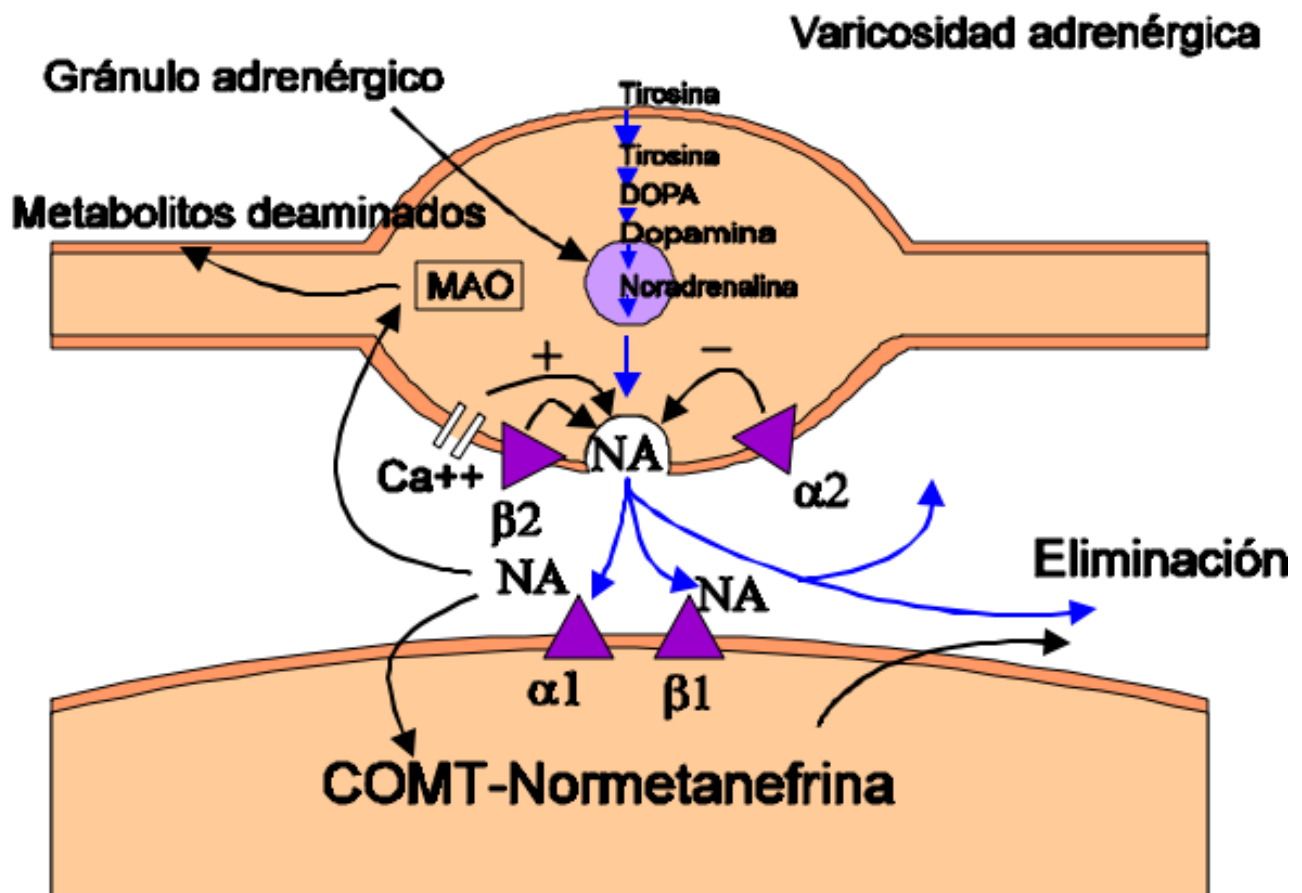
Parte de la colina liberada se difunde en sentido inverso hacia la terminal nerviosa presináptica, a fin de volver a usarse en la fabricación de ACh.

6. Reciclamiento: En una terminal nerviosa en reposo se libera muy poca cantidad de ACh, sólo la necesaria para mantener un estado de tono (mucho menos de 1% por minuto). Pero durante una actividad nerviosa intensa se puede liberar hasta un 10 a 15% por minuto. La síntesis de ACh nueva puede mantenerse al mismo ritmo que su liberación, siempre y cuando haya colina suficiente.

**SINÁPSIS ADRENÉRGICA:** En esta sinapsis se produce la noradrenalina (NA); que deriva a partir de la fenilalanina, y ésta a su vez de la tirosina como puede observarse en

la figura anexa.

## NEUROTRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

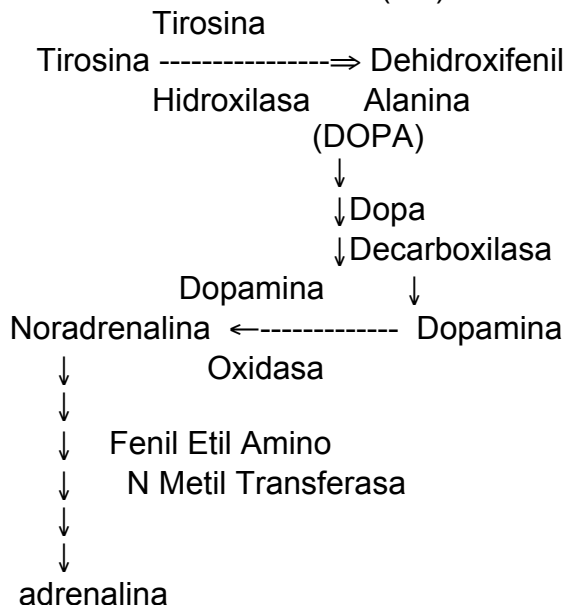


En el primer paso, la tirosina es hidroxilada para formar dihidroxifenilamina (dopa) a una velocidad limitada. La dopa sufre una descarboxilación y forma dopamina. Los eventos  
 Figura SNA – 5 La sinapsis adrenérgica. Tomada del cyber espacio

mencionados hasta aquí se realizan a nivel citoplasmático. La dopamina es almacenada en unas vesículas donde es sometida a hidroxilación  $\beta$  para formar noradrenalina<sup>24</sup>. La NA que logra escapar hacia el citoplasma es rápidamente destruída por la monoaminoxidasa (MAO) mitocondrial. En los mecanismos de liberación de la NA por los impulsos nerviosos se requiere la presencia de  $Ca^{++}$ , y todavía no se sabe si se produce una descarga intermedia proveniente de los gránulos de almacenamiento hacia el citoplasma presináptico.

Después de que la noradrenalina se pone en contacto con los receptores (interacción) es desalojada por mecanismos activos de reasimilación; pero también puede sufrir una inactivación por la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) proceso en que interviene la S-adenosil metionina (AMe) como donadora de radicales metilo. Esta reacción final, en la que se inactiva la noradrenalina y se transforma en O-metil noradrenalina, junto con la MAO, se puede detectar tanto en la sangre como en la orina. Las catecolaminas no metabolizadas no escapan del área cerebral debido a la presencia de la "barrera cerebral" que impide su difusión<sup>5,6,10,12,13,18,19,43</sup>. Lo anterior se puede resumir como sigue:

### 1. Síntesis de la noradrenalina (NA)



2. Almacenamiento: La noradrenalina (NA) se almacena en gránulos denominados vesículas de almacén de catecolaminas. A la fecha se piensa que estas vesículas se sintetizan en el cuerpo de la célula nerviosa y de ahí son transportadas hacia la parte terminal del axón. Estas vesículas también contienen dopamina- $\beta$ -hidroxilasa y ATP.

3. Liberación; El contenido de las vesículas que almacenan catecolaminas es liberado por estímulo nervioso y exocitosis hacia el espacio intersináptico.

4. Función: La NA se combina con los receptores adrenérgicos de la neurona postsináptica. Se conocen dos tipos de receptores denominados " $\alpha$ " y " $\beta$ " que se encuentran localizados en el sistema nervioso periférico. Estos serán estudiados más adelante.

5. Metabolismo y reciclamiento: La velocidad a la cual se degrada la NA es menor que la ACh. Parte de la NA liberada es metabolizada por la enzima cateco-O-metil transferasa. Tal parece que esta enzima no está presente en la sinapsis, por lo que su importancia es relativa. La enzima monoaminoxidasa (MAO) se encuentra presente en el citoplasma de

la terminal nerviosa; sin embargo, la MAO es más importante para controlar la cantidad de NA presente en la terminal nerviosa, más que para terminar la actividad postsináptica de la NA. El principal mecanismo por el cual se inactiva el neurotransmisor es la reasimilación del mismo hacia la fibra presináptica.

6. Reciclamiento: Poco se sabe del reciclamiento de la NA. La actividad nerviosa continua o prolongada no disminuye en forma apreciable la cantidad de NA almacenada, lo que quiere decir que la síntesis y la reasimilación pueden mantener su paso con la liberación.

La concentración intracelular de NA controla la velocidad de conversión de tirosina en DOPA; una disminución en la concentración de NA acelera su síntesis, lo cual se asemeja a los sistemas de control por retroalimentación negativa. Parece que éste es el mecanismo más importante para mantener constantes las concentraciones de neurotransmisor.

### **SINAPSIS NO ADRENERGICA NO COLINERGICA (NANC)**

Recientemente se identifica la presencia de un tercer tipos de nervios autonómicos, denominada sinapsis no adrenergica no colinérgica (NANC). En estas neuronas se libera el óxido nítrico como neurotransmisor. El óxido nítrico es una sustancia que se fabrica por diferentes tipos de células, realizando funciones de control importantes para una gran variedad de funciones corporales incluyendo: defensas contra microbios, inmuno modulación, actividades antitumorales, como neurotransmisor del sistema nervioso central y periférico, respiratorias, peristalsis intestinal, dinámica circulatoria y en la erección del pene. El óxido nítrico como transmisor fue un descubrimiento precipitado por el hallazgo del **FACTOR RELAJANTE DERIVADO DEL EPITELIO (EDRF)** que permitió reconocer que las células eran capaces de fabricar óxido nítrico. Lo que a su vez hace posible identificar al EDRF como el óxido nítrico. Este migra desde el endotelio para activar una forma citosólica de guanilil ciclasa presente en las células musculares lisas vasculares adyacentes. Para acelerar la conversión de guanosina trifosfato (GTP) en guanosina monofosfato cíclica (GMPc) la que dá lugar a la relajación del músculo liso vascular causante de la vasodilatación.

### **CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS SEGUN ACTÚEN SOBRE LA NEUROTRANSMISION O SOBRE LOS NEUROTRANSMISORES**

Antes de abordar este tema, conviene mencionar los receptores medicamentosos que existen en el organismo animal<sup>46</sup>.

**Receptores colinérgicos:** Pueden ser estimulados específicamente por la acetilcolina o cualquier compuesto químico que tenga actividad colinérgica que posea un grupo amino con carga positiva, o medicamentos similares, en los que el nitrógeno es reemplazado por fósforo, arsénico, antimonio o azufre, lo cual puede suceder independientemente de sí el medicamento posee actividad muscarínica, nicotínica o mixta.

VEAMOS ENSEGUIDA UN RESUMEN NO COMPLETO DE LOS NEURO TRANSMISORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Molécula Transmisor	Clase Transmisor	Derivado de	Receptores / Actividades / Comentarios
<u>Acetilcolina</u>		colina	funciones, tanto en el SNC y el SNP, los receptores son colinérgicos; 2 clases de receptores muscarínicos: (metabotrópicos) y nicotínicos (ionotrópicos); dentro de la periferia ACh es el principal transmisor del sistema nervioso autónomo en el que activa los músculos; dentro de la cerebro de sus principales efectos son anti-inhibidor o excitador, sus acciones en el tejido cardíaco también son inhibidora
<u>GABA</u>	aminoácidos	Glutamato	principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central; también ejerce efectos en la periferia; se une a dos clases de receptores denominados GABA <sub>A</sub> (ionotrópicos) y GABA <sub>B</sub> (metabotrópicos)

<u>Glutamato</u>	aminoácidos		más abundante neurotransmisor excitador en el SNC; glutamato se une a los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) de los cuales hay ocho (mGluR <sub>1</sub> –mGluR <sub>8</sub> ) divididos en tres familias; glutamato también se une a varios receptores ionotrópicos incluyendo la receptor <i>N</i> -metil-D-aspartato (NMDA; NMDAR), los receptores de kainato (KAR), y el ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA; AMPAR)
Aspartato	aminoácidos		estimula el receptor de NMDA, pero no tan fuertemente como glutamato
Glicina	aminoácidos		neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central principalmente en el tronco encefálico, la médula espinal, y la retina; se une a los receptores de glicina (GlyR) que son ionotrópicos; hay dos proteínas de las subunidades separadas de cada uno GlyR ( $\alpha$ y $\beta$ ) que se combinan de diversas maneras para generar una estructura pentamérica; hay cuatro genes de la subunidad $\alpha$ ( $\alpha_{1-4}$ ) y un gen de la subunidad $\beta$ ; la forma adulta principal de GlyR se compone de tres $\alpha_1$ subunidades y dos subunidades $\beta$ ; es también un co-agonista requerida con glutamato en los receptores NMDA y en esta capacidad ejerce un efecto excitatorio
Histamina	diamina	histidina	producido por mastocitos, basófilos, células de tipo enterocromafina (ECL) del estómago, y el hipotálamo; dentro de la histamina intestino estimula las células parietales gástricas para secretar ácido; liberada de los mastocitos cuando los alérgenos se unen a la IgE-anticuerpo complejos; hay cuatro receptores de histamina (H1–H4), todos los cuales son receptores acoplados a G-proteínas (siglas en Inglés: GPCR)
<u>Serotonin</u> 5- hidroxitriptamina (5-HT)	monoamino	triptófano	más abundantemente expresado en las células enterocromafines del intestino donde regula la motilidad, también se encuentra en el SNC y plaquetas; liberado de las plaquetas activadas donde estimula una mayor activación función de reproducción de la agregación plaquetaria en la <u>coagulación</u> ; en el SNC 5-HT regula el estado de ánimo, apetito, el sueño, la memoria y el aprendizaje; inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (ISRS; siglas en Inglés: SSRI) utilizado en el tratamiento de la depresión
<u>Epinefrina</u> <u>vía de síntesis</u>	monoamino	tirosina	catecolaminas y la hormona del neurotransmisor; se une tanto a los receptores $\alpha$ - y $\beta$ -adrenérgico (GPCR); producido en la médula suprarrenal y algunas células del SNC; hormona principal la respuesta de lucha o huida del sistema nervioso simpático, es un importante regulador de los procesos metabólicos en numerosos tejidos; regula frecuencia cardíaca, induce vasoconstricción y broncodilatación
<u>Norepinefrina</u> <u>vía de síntesis</u>	monoamino	tirosina	catecolaminas y la hormona del neurotransmisor; se une tanto a los receptores $\alpha$ - y $\beta$ -adrenérgico (GPCR); producido en el SNC por los nervios simpáticos; importante función neurotransmisora es en la regulación de cardíaca función cronotrópico (frecuencia); funciones junto con epinefrina en la respuesta de lucha o huida; involucrados en la termogénesis adaptativa en el tejido adiposo marrón (siglas en Inglés: BAT)
<u>Dopamina</u> <u>vía de síntesis</u>	monoamino	tirosina	dentro de la dopamina del SNC juega un papel importante en el comportamiento de recompensa por motivos tales como la alimentación y el comportamiento de búsqueda de drogas; también participan en el control del motor; en la periferia dopamina regula la liberación de varias hormonas tales como la insulina del páncreas y la norepinefrina a partir de los vasos sanguíneos; funciones mediante la unión a una familia

			de receptores dopaminérgicos (GPCR)
Anandamida	otro	fosfolípidos a través de al menos 2 vías	un endocannabinoide, se une a los receptores cannabinoides (CB <sub>1</sub> y CB <sub>2</sub> ) con mayor afinidad por CB <sub>1</sub> , CB <sub>1</sub> es más abundante en el receptor CNS; respuesta clásica a CB <sub>1</sub> de activación es la estimulación de la ingesta de alimentos, ejerce efectos periféricos sobre la homeostasis energética global
Adenosina	otro	ATP	es un neurotransmisor inhibitorio en el SNC, suprime la excitación promoviendo así el sueño; dentro de los adenosina ejerce periferia acciones anti-inflamatorias, induce broncoespasmo en los pulmones, y dentro del corazón donde se afecta el sistema conduciton cardiaca; adenosina se une a una familia de los receptores de adenosina (GPCR) identificados como A <sub>1</sub> , A <sub>2A</sub> , A <sub>2B</sub> , y A <sub>3</sub>
ATP	otro		como ATP neurotransmisor se libera de los nervios simpáticos, sensoriales y entéricas; se une a P2Y <sub>12</sub> , que es un miembro de la familia purinergic de GPCRs (receptores metabotrópicos de los cuales hay 12 genes en los seres humanos: P2Y <sub>1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sub> ; P2Y <sub>12</sub> se expresa principalmente en la superficie de las plaquetas; también se une a la familia de los receptores ionotrópicos (P2X purinergic), que consiste en siete miembros (P2X <sub>1-7</sub> ); estos receptores modulan la transmisión sináptica en todo el SNC, SNP, y el sistema nervioso autónomo; en la periferia de los receptores P2X activan la actividad contráctil de diversos tipos de músculo
<u>óxido nítrico, NO</u>	gas	arginina	las células endoteliales, células fagocíticas, CNS, del tracto gastrointestinal; se une y activa soluble guanilato ciclasa, oxida las proteínas que contienen hierro, nitrosylates grupos sulfhidrilo proteicos
Endorfinas	Peptidos	Lipotropna β	Neurotrajsmisores producidos por la <a href="#">glándula pituitaria</a> y el <a href="#">hipotálamo</a> en <a href="#">vertebrados</a> durante la <a href="#">excitación</a> , el <a href="#">dolor</a> , el <a href="#">consumo de alimentos picantes</a> o de <a href="#">chocolate</a> , el <a href="#">enamoramiento</a> y el <a href="#">orgasmo</a> . El autor usa antagonistas opioides y concluye que también tiene importancia en el comportamiento sexual de los animales domésticos, interviniendo en muchas fases fisiologicas de su bienestar

## CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES COLINÉRGICOS

Siendo la acetilcolina un neurotransmisor que interviene en diferentes niveles estructurales del sistema nerviosos, es obvio que los receptores sobre los que actúa tienen características especiales tanto desde el punto de vista anatomicofisiológico como farmacológico. De aquí se desprende la siguiente clasificación.

**Receptores colinérgicos nicotínicos:** La nicotina como medicamento experimental ayudó a descubrirlos, y en consecuencia todos los receptores activados por la nicotina fueron llamados nicotínicos. A la fecha se sabe que la nicotina actúa de una manera muy selectiva sobre dos tipos de receptores colinérgicos en el organismo. Estos receptores se localizan en las membranas de todas las células ganglionares autónomas (Nicotínicos neuronales, N<sub>N</sub>, y en el músculo estriado de la placa terminal neuromotriz<sup>27</sup> (Nicotínicos musculares N<sub>M</sub>).

**Receptores muscarínicos:** Estos receptores reciben su nombre por haber sido derivados del estudio de la muscarina, que es el principio activo del hongo Amanita muscaria. En consecuencia, todos los receptores activados o estimulados por la muscarina fueron llamados muscarínicos. En la actualidad es bien conocido que la

muscarina estimula de una manera selectiva al segundo receptor para la Ach. Este receptor colinérgico se localiza en todos los órganos y efectores del sistema nervioso parasimpático; por ejemplo, el músculo liso, el músculo cardíaco, las glándulas<sup>16</sup>, etc. De esta capacidad de estimular a diferentes niveles de efectores muscarínicos se dan a conocer 5 tipos de receptores muscarínicos: M<sub>1</sub>, presente en los ganglios autónomos y en el Sistema nervioso central. El M<sub>2</sub> presentes en las diferentes partes del corazón. El M<sub>3</sub> presente en las glándulas secretoras y en el músculo liso. Y el M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub> que son parecidos al M<sub>2</sub> y al M<sub>1</sub> respectivamente.

Al hablar del diferentes receptores para la Ach es muy importante tener en mente que a pesar de que se trata de un neurotransmisor (la Ach) se encuentran receptores, a nivel ganglionar a nivel efector, y en consecuencia, la utilidad de la mayoría de los medicamentos parte del hecho de que pueden afectar selectivamente a uno u otro receptor, lo que permite clasificarlos por su lugar de acción como sigue.

**Agentes bloqueadores neuromusculares:** Estos medicamentos bloquean el efecto de la acetilcolina (Ach) liberada por las neuronas motoras  $\beta$  para abolir el potencial de acción de la placa terminal neuromuscular. Estos medicamentos de hecho compiten con la acetilcolina por la unión con los receptores nicotínicos, a nivel de la unión neuromuscular<sup>3,27</sup>.

**Estimulantes ganglionares:** Como la nicotina, imitan los efectos de la acetilcolina a nivel de los ganglios autónomos. Como ejemplo útil se puede mencionar el resultado del estímulo ganglionar producido cuando se fuma un cigarrillo por primera vez. Estos medicamentos son poco usados como tales en veterinaria, pero se utilizan como insecticidas, y por eso también son importantes debido a las posibles intoxicaciones que producen en los animales domésticos y en el hombre.

**Parasimpatomiméticos:** Estos medicamentos, como la metacolina, imitan la acción de la acetilcolina o de la muscarina sobre los efectores inervados por las fibras parasimpáticas. Interactúan en forma específica con los receptores muscarínicos para producir efectos similares de aquellos producidos como resultado de la actividad de los nervios parasimpáticos.

**Inhibidores de la colinesterasa:** Estos medicamentos, como la neostigmina, inhiben la función de varias esterasas que metabolizan a la Ach. Al disminuir el metabolismo de la Ach provocan secundariamente un incremento en la cantidad y en la duración del efecto de la Ach, después de ser liberada en la sinapsis. Esta acción incrementa toda la actividad colinérgica y provoca efectos nicotínicos como muscarínicos.

**Parasimpatolíticos:** También llamados agentes bloqueadores muscarínicos, son sustancias (como la atropina) que bloquean las acciones de la acetilcolina o de los medicamento parasimpatomiméticos sobre los receptores muscarínicos. Estos medicamentos compiten con la acetilcolina por el punto de unión en los receptores muscarínicos y funcionan como antagonistas competitivos.

**Receptores adrenérgicos:** Son estimulados por los neurotransmisores del sistema nervioso simpático, principalmente la noradrenalina y la adrenalina.

#### **CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS.**

En los primeros estudios sobre el sistema nervioso simpático, las secreciones de las suprarrenales y medicamentos como la adrenalina y la noradrenalina arrojaron resultados y explicaciones muy confusas; pero Ahlquist<sup>10</sup> con sus experimentos pudo esclarecer la confusión al mostrar que en realidad existían dos tipos diferentes de receptores capaces de ser estimulados por los medicamentos y neurotransmisores adrenérgicos<sup>20,29</sup>. Para diferenciarlos los llamó receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , y demostró que la acción de los diferentes medicamentos era el resultado de estimular a uno o al otro, o de la estimulación de ambos.



**Receptores  $\alpha$ :** Estos se localizan en la mayoría de los órganos efectores del sistema nervioso simpático, se subdividen en  $\alpha_1^2$  y en  $\alpha_2^2$ . Al estimularlos se produce una gran cantidad de efectos y su función se asocia con respuestas de vasoconstricción, midriasis y relajación intestinal. Además, se ha observado que pueden intervenir en el control de la secreción de neurotransmisores de las neuronas centrales noradrenérgicas, para lo cual los receptores  $\alpha$  actúan como receptores presinápticos.

**Receptores  $\beta$ :** Se localizan en la mayoría de los órganos efectores del sistema nervioso simpático. Al receptor  $\beta$  en particular se le ha identificado provisionalmente como una adenilciclasa unida a la membrana, o como una macromolécula íntimamente unida a ésta. Los receptores se relacionan con respuestas adrenérgicas de vasodilatación, aumento en la frecuencia cardíaca, relajación bronquial, relajación intestinal efecto inotrope positivo sobre el corazón. Los receptores  $\beta$  a su vez han sido subdivididos en  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , y  $\beta_3^4$ . Con esta división se observa que los receptores  $\beta_1$  presentes en el corazón y son los que aumentan la fuerza y la frecuencia de la contracción y la velocidad de conducción en nodo AV. Presentes también en las yuxtaglomerulares en donde aumentan la secreción de renina. Los  $\beta_3^4$  son causantes de la lipólisis y de la estimulación cardíaca. Los receptores  $\beta_2$  son mediadores de las respuestas de broncodilatación y vasodepresión adrenérgicas.

**Estimulantes  $\beta$ :** Son medicamentos que de una manera selectiva activan a los receptores.

**Estimulantes mixtos de receptores  $\alpha$  y  $\beta$ :** Son medicamentos que estimulan tanto a los receptores adrenérgicos  $\alpha$  como a los  $\beta$ .

**Medicamentos liberadores adrenérgicos:** Promueven la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas.

**Bloqueadores  $\alpha$ :** Bloquean a los receptores  $\alpha$  y evitan que sean estimulados por los neurotransmisores u otras sustancias que puedan interactuar con ellos; por ejemplo, la fenoxibenzamina.

Bloqueadores  $\beta$ : Bloquean a los receptores adrenérgicos  $\beta$ ; por ejemplo, el propanolol.

**Medicamentos bloqueadores neuronales:** Bloquean la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas. Su acción se ejerce a nivel presináptico

## **PRESENTACION ESQUEMATICA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y SOMATICO**

Los sistemas nervioso autónomo y somático constituyen los medios de subsistencia que permiten al animal productivo sobrevivir en el medio que le rodea así como un sistema de comunicación a través del cual el médico conoce su disfunción<sup>22,40</sup>.

En la siguiente figura SNA-6 se aprecia la porción eferente de los sistemas nervioso autónomo y somático, donde se observan las sinapsis y las sustancias neurotransmisoras que intervienen en la modulación de sus funciones.

**PLACA NEUROMUSCULAR:** El punto de unión entre el nervio y el músculo se ha prestado a un gran número de investigaciones y experimentos para dilucidar cómo funciona. He aquí un resumen de ellos: toda la acción muscular esquelética se inicia después de que se realiza una serie de eventos en la unión neuromuscular. El primer evento es la llegada de un potencial de acción que arriba al punto de unión del músculo y el nervio a través de la neurona motora.

Esto provoca una despolarización de la terminal nerviosa, porque se incrementa la conductancia del  $\text{Ca}^{++}$  en la membrana terminal de la neurona. El  $\text{Ca}^{++}$  cruza la membrana y de una manera muy poderosa pero breve acelera los procesos de liberación de ACh. Existen alrededor de  $3 \times 10^5$  vesículas sinápticas en las terminaciones

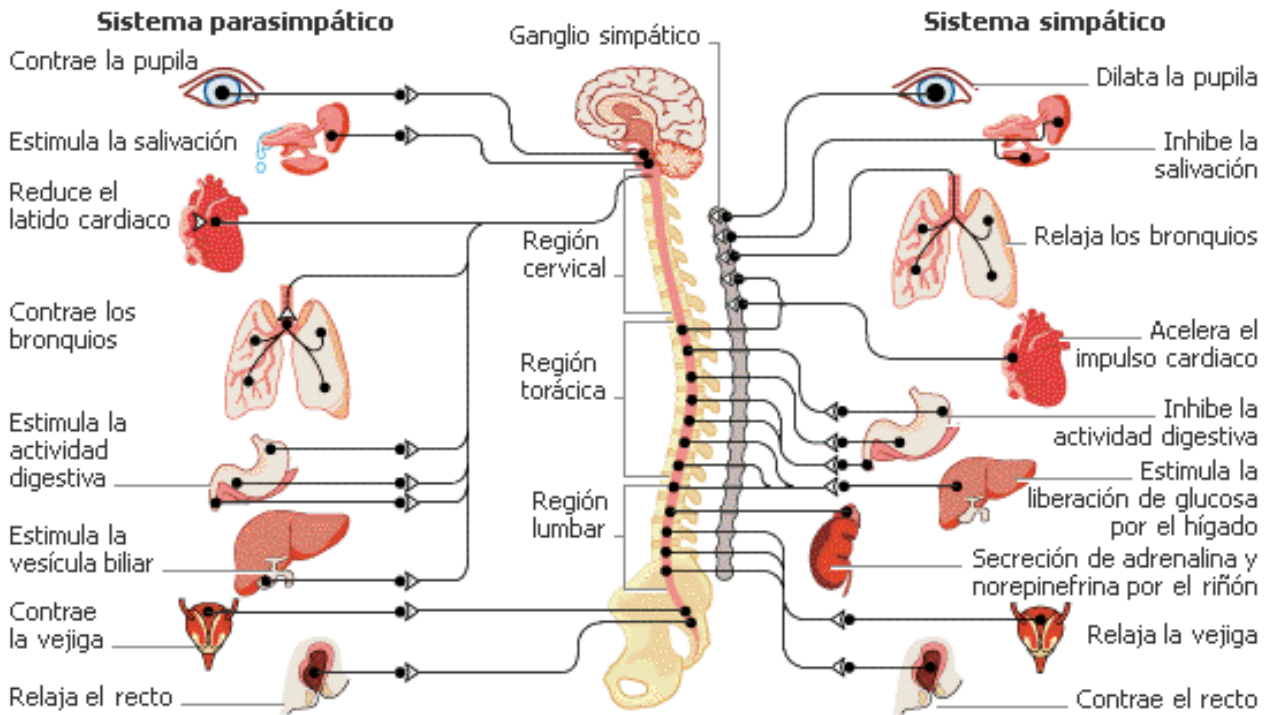


Figura SNA – 6 Representación esquemática del Sistema nervioso autónomo Tomada del cyber espacio

nerviosas y en las placas neuronales terminales que sirven como almacén para la ACh. De éstas, sólo 20% ( $6 \times 10^4$ ) se encuentran accesibles para uso inmediato en los procesos de liberación y entre éstas, 100 a 200 liberan su contenido cuando sufren el estímulo de los impulsos nerviosos.

El mecanismo que desencadena la liberación de ACh es la entrada de 1 a 4 iones de  $Ca^{++}$  por cada quantum de ACh liberada. Los eventos subsiguientes son la abertura de las vesículas sinápticas en sitios específicos de la membrana terminal nerviosa y el traslado del contenido de estas vesículas (que equivalen a un quantum de ACh) hacia el espacio intersináptico. Cuando un impulso nervioso llega a la terminal presináptica desencadena la liberación de 100 quanta; cada uno de los cuales contiene de  $2 \times 10^3$  hasta  $2 \times 10^4$  moléculas de acetilcolina, y se libera un máximo de  $2 \times 10^6$  moléculas de ACh, que se vierten hacia el espacio sináptico en el cual hay un número variable de receptores para la ACh según sea la especie. Por ejemplo en la rata y el ratón se observa la presencia de  $2 \times 10^7$  centros activos de acetilcolinesterasa, cada molécula de acetil colinesterasa tiene dos centros activos. Recuérdese que tanto los receptores como las enzimas se encuentran presentes en cantidades similares y en números excesivos. Cada vez que se produce la combinación de la ACh con su receptor (ACh-receptor) ocurre un cambio estructural que provoca muy pequeños cambios en la conductancia ( $10^{-10}$  mho). Cuando se produce un movimiento de más o menos de 50 000 cationes se promueve una despolarización leve ( $0.3 \mu V$ ). Todos estos cambios en la conductividad se suceden de manera paralela a lo largo de la membrana muscular, en la placa terminal, para generar la parte activa de potencial postsináptico de excitación (PPE). La combinación Ach-receptor es rápidamente desmembrada por procesos de hidrólisis por AchE y por difusión. Los cambios estructurales sufren una regresión más lenta y son los que determinan o modulan la velocidad con que se producen estos eventos. La fase declinante de PPE refleja la manera pasiva como se recarga la membrana muscular. Las moléculas de colina liberadas activamente por acción de AchE son tomadas avidamente por las terminales nerviosas y los músculos, mientras que las vesículas sinápticas,

después de que liberan su contenido por exocitosis, pasan a formar parte estructural de la membrana de la célula nerviosa terminal.

### **ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL SISTEMA SOMÁTICO PERIFÉRICO**

***Miastenia grave***: Esta enfermedad suele ocurrir en el hombre, y se caracteriza por una debilidad muscular progresiva que culmina en parálisis. Su evolución tarda meses o años. Es casi seguro que el defecto que causa los síntomas, consiste en una disminución en la cantidad de transmisor liberado por las neuronas motoras terminales  $\alpha$ . El tratamiento está orientado hacia el uso de medicamentos inhibidores de la colinesterasa para prolongar los efectos de la Ach liberada en la terminal neuromuscular.

**Botulismo**: Se debe a la ingestión de las envolturas de las esporas de la bacteria *Clostridium botulinum*. Estas envolturas contienen la poderosa toxina botulínica que bloquea la liberación de Ach de las terminaciones nerviosas. Los síntomas de botulismo son debilidad progresiva y parálisis la cual afecta a los músculos respiratorios y provoca la muerte. El único tratamiento de valor terapéutico consiste en administrar antitoxina.

**Parálisis de la garrapata**: Esta enfermedad puede afectar a perros vacas y caballos. No es prevalente en México pero se manifiesta junto con las infecciones masivas por garrapatas. El agente causal es un veneno producido por la garrapata el cual inhibe a la enzima colinoacetilasa. En algunos casos los animales muestran una debilidad muscular progresiva y parálisis. Estos síntomas desaparecen al erradicar las garrapatas del animal infectado. Tal parece que la parálisis es producida al disminuir la capacidad de síntesis de ACh.

**Mordeduras por serpientes**: Algunas serpientes producen una toxina llamada alfa-bungarotoxina que paraliza de inmediato los músculos involuntarios. La toxina se une de manera irreversible con los receptores nicotínicos de la placa motriz y desconecta la fibra muscular de su inervación específica.

### **ALGUNAS ENFERMEDADES QUE TIENEN SU ORIGEN EN DISFUNCIONES ORGANICAS O FUNCIONALES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO**

**Enfermedad de Horner**: Esta puede afectar tanto a caballos como a perros y gatos<sup>11,33</sup>.

**Posibilidad de afecciones hereditarias con base autonómica**: Se ha observado la posibilidad de que algunas afecciones autonómicas tengan un base hereditaria, como es la Neuropatía laríngea recurrente<sup>9</sup>. Asimismo las lesiones del sistema nervioso central in útero pueden dar lugar a animales de apariencia no natural después del nacimiento<sup>35</sup>.

**Incontinencias Fecales y urinarias o ambas**: También se ha visto que las afecciones de algunos de los sistemas orgánicos del sistema nervioso autónomo pueden dar lugar a fallas funcionales<sup>42,44</sup>. En estos casos se ha observado por ejemplo en los cortes de cola muy cercanos a su implantación, en perros ya adultos, que se puede lesionar el control nervioso de la micción y la defecación. Lo cual se ha medicado con implantes de elastómeros<sup>14</sup>.

### **FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO**<sup>39,40,47</sup>

Al sistema nervioso autónomo (SNA) también se le llama visceral vegetativo o involuntario. Está formado por nervios, ganglios, glándulas, vísceras y otras estructuras de músculo liso. En esencia es un sistema motor<sup>31,32</sup>.

Histológicamente las células nerviosas vegetativas son multipolares en su gran mayoría, y se les encuentra en la sustancia gris, cuerpo caloso, bulbo raquídeo, astas laterales de la médula, retina y parénquima de numerosos órganos. El SNA autónomo se divide en dos ramas, la simpática y la parasimpática. Casi todos los órganos y glándulas reciben una inervación doble tanto de fibras nerviosas simpáticas como de fibras parasimpáticas. Los efectos que resultan después de estimular los dos tipos de fibra que inervan a un órgano suelen producir un efecto recíproco. Por ejemplo, la actividad normal

del músculo liso intestinal aumenta con la actividad del parasimpático y disminuye debido a la acción del simpático. Pero en condiciones normales las dos ramas del sistema nervioso autónomo están en actividad continua. El efecto que producen en un órgano dado depender de la actividad relativa del simpático y del parasimpático. Y la actividad de éstos estar determinada por el ambiente y el estado anímico del animal. Nótese que no todos los órganos reciben inervación de las dos divisiones autónomas. Así se observa que casi todas las arteriolas del organismo reciben inervación sólo del simpático y su tono es mantenido en un estado continuo, gracias a lo cual guardan cierta constricción parcial. Si aumenta el tono simpático se produce vasoconstricción, pero si disminuye se produce vasodilatación. También hay que mencionar que a pesar de que algunos órganos reciben inervación tanto simpática como parasimpática, siempre predomina la inervación de uno o la del otro; por ejemplo, cuando se acelera de manera refleja la frecuencia cardíaca, el cambio se debe a que la actividad parasimpática disminuye un 70% y el 30% restante corresponde a un aumento en el tono simpático. Asimismo se observa que los nervios parasimpáticos ejercen casi exclusivamente el control sobre la vejiga y sobre la uretra.

El SNA controla los movimientos involuntarios del organismo vivo; sin embargo la actividad del SNA acompaña la actividad de muchos eventos orgánicos que se inician a nivel de la corteza cerebral. De aquí que es fácil correlacionar el incremento del flujo sanguíneo durante la actividad motora voluntaria porque se contraen los músculos; lo mismo se observa cuando se paralizan los músculos en los pacientes que sufren hemorragia cerebral.

### **DIFERENCIAS ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO AUTÓNOMO Y NERVIOSO SOMÁTICO**

El sistema nervioso somático o voluntario interviene de manera directa a la realización de funciones vitales importantes como la respiración, deglución, postura, defecación, reflejos motores, temperatura corporal, tono muscular somático, audición<sup>28</sup> etc. Por ello conviene mencionar las diferencias anatómicas y funcionales que guarda con el autónomo.

La diferencia más relevante es el tipo de estructuras inervadas. Los nervios motores del autónomo controlan todas las estructuras del organismo, con excepción de los músculos esqueléticos, los cuales son controlados por los del somático. Los nervios somáticos realizan su sinapsis dentro del eje cerebroespinal, mientras que los del autónomo generan arcos reflejos en los ganglios que se encuentran lejos del sistema nervioso central. Los nervios somáticos no forman plexos, su inervación es directa y selectiva para los músculos esqueléticos o del movimiento. El autónomo por el contrario forma grandes plexos periféricos, lo que le permite entrar en acción de manera selectiva (parasimpático) o de actuar como un todo (simpático), además de que siempre actúa en conjunto para adaptarse mejor a los cambios de medio ambiente que lo rodea. Los nervios motores del somático necesitan conducir con mucha rapidez impulsos nerviosos, lo cual exige que estén dotados de mielina, mientras que los nervios autónomos posganglionares carecen de ella. Cuando se daña un nervio somático, de tal manera que pierde su capacidad de conducción nerviosa, se atrofian los músculos voluntarios que inerva; en el caso de los nervios autónomos cuando pierden su capacidad de conducción, son mínimos los efectos que esto provoca en las estructuras que inervan, pues poseen buena capacidad de función automática. Si se corta el nervio vago, el corazón y las estructuras que inerva seguirán funcionando. Pero si se corta el plexo braquial se produce parálisis de la extremidad correspondiente y atrofia en sus músculos.

**FIBRAS AUTÓNOMAS AFERENTES:** Así como se ha mencionado que el autónomo manda impulsos para modular las actividades vegetativas del organismo, también es necesario hacer mención de que recibe información del medio interno. La información es recibida por las mismas fibras aferentes viscerales, las cuales realizan las conexiones

primarias en las respuestas reflejas autónomas. Esto quiere decir que todas las funciones autónomas son moduladas por el sistema nervioso central. La información de lo que sucede en las áreas vegetativas es transmitida al SNC por los nervios vagos, pélvico, esplácnico y otros nervios autónomos. Es interesante señalar que cuatro quintas partes de la estructura del nervio vago realizan una función sensorial aferente. Los nervios motores de los vasos sanguíneos del músculo esquelético también sirven como aferentes autónomos. Los cuerpos celulares de las fibras aferentes vegetativas se encuentran en las raíces ganglionares dorsales de los nervios espinales y en los ganglios sensoriales correspondientes de varios pares nerviosos craneales. Entre éstos sobresale el ganglio nodoso del vago.

Las fibras aferentes del autónomo no sólo transmiten eventos viscerales, sino que también se encargan de transmitir la sensación de dolor visceral y el dolor referido al combinarse con reflejos vasomotores y viscerosomáticos<sup>17</sup>. Los ejemplos más destacados son las terminaciones presoreceptoras del seno carotídeo, y los sensores químicos de los cuerpos carotídeo y aórtico porque ejercen un control autónomo reflejo sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiración. Estas estructuras pasan su información aferente por las fibras del vago y del glossofaríngeo hacia la médula.

**Integración central del control autónomo:** El sistema nervioso es un ejemplo de complejidad organizada cuya perfección estructural impide definir áreas sometidas al ejercicio de una sola función, porque todos los organismos y sistemas funcionan como un todo para mantener la constancia del medio interno ante los cambios del ambiente que lo rodea. Esto quiere decir que no existen centros de actividad exclusiva del autónomo o del somático, porque existe mucho traslape<sup>3</sup>, lo que explica por que, las respuestas somáticas siempre se acompañan de respuestas viscerales y viceversa. La médula espinal también interviene en los reflejos autónomos, lo que se demuestra experimentalmente en animales. Estos reflejos originan respuestas de sudoración, cambios vasomotores, alteraciones en la presión sanguínea, respuestas a los cambios de temperatura ambiental, vaciado reflejo de la vejiga urinaria, vaciado reflejo del recto, vaciado reflejo de las vesículas seminales, etc.

El control autónomo también se localiza en zonas superiores. El más conocido es el centro respiratorio y el control de la presión sanguínea, en el cerebro localizados en el bulbo raquídeo. Sin embargo el hipotálamo integra todo el sistema nervioso autónomo y se encarga del mantenimiento constante de la temperatura corporal, equilibrio de líquidos orgánicos, metabolismo de grasas y carbohidratos, presión sanguínea<sup>2</sup>, emociones<sup>4</sup>, sueño y reflejos sexuales.

En experimentos de electrofisiología se ha demostrado que al estimular los núcleos posteriores del hipotálamo se provocan respuestas simpatoadrenales, por lo que se les considera el centro de integración simpática.

Los centros parasimpáticos se encuentran de manera similar localizados en los núcleos situados en la línea media y en la parte anterior del tuber cinereum.

La corteza recibe información de todos los estímulos que a ella llegan y también modula muchas funciones vegetativas.

### **ANATOMÍA FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**<sup>38,41</sup>

**División parasimpática:** Los nervios parasimpáticos emergen desde dos regiones del sistema nervioso central (SNC): del cerebro por los nervios craneales III, VII, IX, X y de los segmentos sacros S2 al S4 de la médula espinal. Por esta característica anatómica funcional, el parasimpático también se llama división cráneo sacra del SNA y se considere como la parte que origina la retro alimentación negativa en relación con la función simpática.

Los nervios craneales que llevan fibras parasimpáticas se muestran en el cuadro SNA-C1.

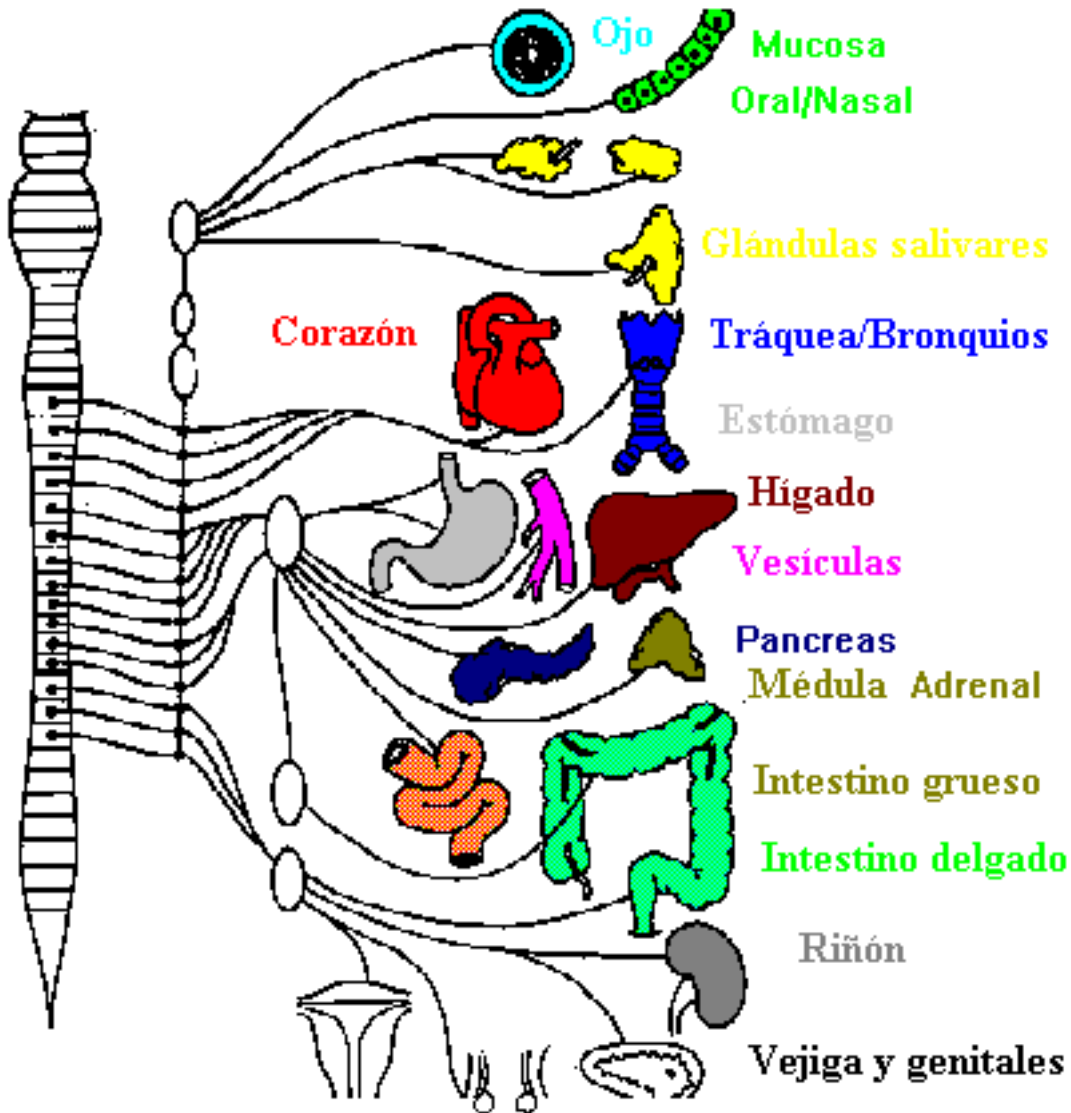
**Nervios sacros que llevan fibras parasimpáticas.** Los cuerpos celulares de estas fibras parasimpáticas preganglionares se originan en el asta intermedia lateral de la médula espinal. Los axones emergen por la raíz ventral y viajan por los nervios pélvico para hacer sinapsis con sus ganglios terminales que se encuentran cerca de la vejiga, recto y órganos sexuales.

Las fibras posganglionares inervan los órganos viscerales de la parte inferior de la cavidad intestinal.

Observemos un listado de los efectos autonómicos de la Ach que son de importancia clínica

MÚSCULO DEL ESFINTER DEL IRIS	CONTRACCIÓN = MIOSIS
MÚSCULO CILIAR	CONTRACCIÓN PARA VISIÓN CERCANA
NODO SENO AURICULAR EN CORAZÓN	BRADICARDIA
AURÍCULA CARDIACA	REDUCE LA CONTRACTIBILIDAD
NODO AURÍCULO VENTRICULAR	REDUCE VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN
MÚSCULO BRONQUIAL	CONTRACCIÓN
MOTILIDAD GASTROINTESTINAL	REDUCCIÓN
SECRECIÓN GASTROINTESTINAL	AUMENTA
VESÍCULA BILIAR	CONTRACCIÓN
VEJIGA URINARIA MUSCULO DETRUSOR	CONTRACCIÓN
VEJIGA URINARIA TRÍGONO Y ESFINTER	RELAJACIÓN
PENE	ERECCIÓN PERO O EYACULACIÓN
GLÁNDULAS SUDORIPARAS	SECRECIÓN
GLÁNDULAS LACRIMALES	SECRECIÓN
GLÁNDULAS NASOFARINGEAS	SECRECIÓN

**División Simpática:** Los nervios simpáticos emergen del sistema nervioso central de los segmentos espinales T1 hasta L4 o L5. Por esta razón es frecuente que al simpático se le denomine división toracolumbar del SNA o parte que ejerce el control orgánico por retroalimentación positiva, debida a su acción dinámica.



El simpático consta de 22 pares de ganglios situados a lo largo de la médula espinal con la cual hacen sinápsis. Estas uniones reciben el nombre de cadena ganglionar vertebral o paravertebral.

También se encuentran varios ganglios en la cavidad abdominal, los cuales reciben el nombre de ganglios prevertebrales.

Las fibras preganglionares se originan en el asta intermedia lateral de la médula espinal, y los axones emergen hacia las raíces ventrales a través de los ramos comunicantes blancos para integrarse con la cadena ganglionar. Una fibra realiza una sinapsis en este punto y después sigue su camino hacia arriba o hacia abajo, a lo largo de la cadena realizando sinapsis en diferentes niveles, o continuar atravesando el ganglio para formar los nervios esplácnicos y hace sinapsis con los ganglios prevertebrales.

Las fibras posganglionares se originan en la cadena ganglionar vertebral y pasan a través del ganglio por medio de los ramos comunicantes grises. Luego penetran en los nervios espinales y se distribuyen en glándulas sudoríparas, músculos pilomotores y vasos sanguíneos.

Las fibras posganglionares que se originan en los ganglios prevertebrales inervan glándulas y músculo liso de las vísceras de las cavidades abdominal y pélvica.

La distribución simpática para la cabeza y el cuello proviene en toda su extensión de los ganglios simpáticos cervicales. Estos ganglios difieren tanto en estructura como en nomenclatura entre las diferentes especies.

Aunque la mayoría de los órganos y glándulas reciben una inervación tanto parasimpática como simpática, existen unas cuantas estructuras orgánicas que parecen inervadas solamente por fibras simpáticas. He aquí algunas de ellas: 1) Glándula suprarrenal 2) Glándulas sudoríparas. 3) Músculos erectores del pelo. 4) vasos sanguíneos, excepto los de las glándulas. 5) Membrana nictitante. 6) Glándula pineal.

**Aspectos generales de la fisiología del SNA:** Los sistemas simpático y parasimpático realizan una serie de funciones que contrastan entre sí y modulan el medio interno de los animales productivos. El sistema simpático y su parte glandular anexa, y la médula suprarrenal no son esenciales para la vida, y los animales a los cuales se les priva quirúrgicamente del sistema simpaticoadrenal pueden conllevar una existencia relativamente normal, siempre y cuando se les proteja de los cambios del ambiente, para lo cual se deben confinar en el medio controlado del laboratorio. Estos animales crecen, se preñan y dan a luz a sus crías; sin embargo, la gestación no siempre llega a término y sus glándulas mamarias no desarrollan la capacidad secretora. Además son muy sensibles al frío y su metabolismo basal disminuye. No muestran tendencias a la vagotonía porque los procesos digestivos se mantienen normales, la frecuencia cardíaca se mantiene dentro de parámetros normales y la presión sanguínea no se altera. Los vasos sanguíneos periféricos restablecen su tono hasta cierto grado, pero pueden manifestar un incremento de su respuesta a la adrenalina. En caso de estrés se manifiesta con mucho la carencia funcional del sistema simpaticoadrenal. Los gatos, por ejemplo, no pueden adaptarse a cambios bruscos de temperatura ambiental; asimismo los niveles de azúcar sanguínea no se incrementan cuando el animal la requiere con urgencia; las respuestas vasculares no se presentan en caso de hemorragia, necesidad de oxígeno, estados de estrés y durante el trabajo pesado. También disminuye la resistencia a la fatiga, y los componentes simpáticos instintivos necesarios para la lucha o la huida se pierden al igual que otros mecanismos protectores del organismo.

El sistema simpático normalmente está en acción y su grado de actividad varía de momento a momento y de órgano a órgano. De esta manera logra los finísimos ajustes internos para adaptarse a las variaciones ambientales. El sistema simpaticoadrenal también puede activarse y funcionar como un todo unitario, lo que ocurre en los estados de emergencia que exigen actitudes para la defensa o para la huida. En esta situación se produce un efecto de estimulación simultánea de todas las estructuras inervadas por el simpático; se observa que se acelera la frecuencia cardíaca, se eleva la presión sanguínea; los reservorios de glóbulos rojos vierten su contenido en el torrente circulatorio (en algunas especies como el gato, la sangre sufre una reubicación de la piel y el lecho esplácnico para concentrarla en los músculos esqueléticos; la concentración sanguínea de azúcar aumenta, las fisuras palpebrales se abren, los bronquiolos y las pupilas se dilatan. De esta manera, el organismo en general se prepara para "luchar" o "huir", y muchos de los efectos mencionados son el resultado principal del efecto estimulante de la adrenalina liberada por la médula espinal o de una actividad reforzada que ejerce esta hormona adrenérgica sobre el sistema simpático en general.

El sistema parasimpático está organizado desde el punto de vista estructural y funcional para realizar descargas discretas y localizadas; no está organizado para producir descargas masivas. Su actividad está dirigida principalmente a modular las funciones que conservan y restauran la energía. En consecuencia, disminuye la frecuencia cardíaca, baja la presión sanguínea, estimula los movimientos gastrointestinales y la secreción de los jugos digestivos, promueve la absorción de nutrientes, protege a la retina de la luz, evacua la vejiga urinaria y el recto. A la fecha se



sabe que la descarga general total del parasimpático no es de utilidad para el organismo. Si tal cosa ocurriera sobrevendría la muerte.

**Supersensibilidad por denervación:** El término supersensibilidad por denervación designa el efecto producido después de seccionar un nervio, ya sea motor somático o posganglionar autónomo. La consecuencia de ello es que la porción periférica del nervio se atrofia y los efectores que inerva desarrollan hipersensibilidad a los neurotransmisores o a los medicamentos miméticos porque los órganos efectores disminuyen el umbral de excitación de éstos<sup>7</sup>. Se ha demostrado que todo ello es resultado de una proliferación y diseminación de los receptores en la membrana efectora. Al pasar el tiempo, los receptores esparcen de tal manera que llegan a ocupar toda la superficie de la membrana.

Si se produce una reinervación, el número y el espacio que abarcan los receptores regresan a lo normal. Este fenómeno permite entender las consecuencias que se producen al lesionar un nervio periférico, lo cual a la vez, amplía el conocimiento sobre la inervación parasimpática, porque los tejidos denervados adquieren tal sensibilidad que responden con fuerza a la adrenalina secretada por la médula adrenal. Casi siempre las fibras simpáticas posganglionares secretan acetilcolina. Sin embargo, cabe mencionar algunas excepciones. Varias fibras colinérgicas emergen y viajan con otras fibras simpáticas. Viajan a lo largo de los nervios espinales para inervar las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos. Con estas excepciones se puede establecer de una manera general que las fibras parasimpáticas posganglionares son adrenérgicas. El caballo representa una excepción interesante en relación con las demás especies, porque las fibras para las glándulas sudoríparas secretan noradrenalina en vez de acetilcolina.

## MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

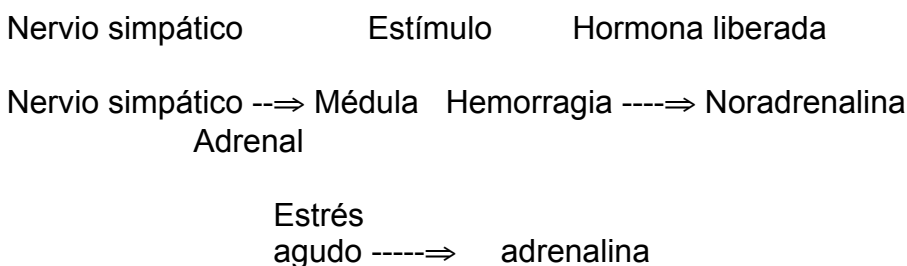
Para su estudio éstos se clasifican en:

- I. Medicamentos de acción simpaticoadrenal.
- II. Medicamentos colinérgicos.
- III. Medicamentos anticolinérgicos.
- IV. Medicamentos bloqueadores y ganglionares.

I. Medicamentos de acción simpaticoadrenal: El estudio de estos medicamentos (simpaticomiméticos) será útil para el control de estados hemorrágicos, disminución del grado de absorción de los anestésicos locales, estados de hipertensión e hipotensión<sup>37</sup>, asma bronquial, anafilaxis aguda, etc.

En páginas anteriores ya se mencionaron los elementos básicos de la fisiología adrenérgica, no obstante, exponer los diferentes medicamentos se profundizar en el estudio de su complejidad anatómico funcional.

Obsérvese el esquema de la figura SNA-8.



La diferencia en la respuesta a los estímulos es sutil y hace resaltar la necesidad de que el médico conozca la dinámica de estos cambios para que aprenda la utilidad de

los medicamentos<sup>34</sup>. Además, no se olvide que el avance continuo de las ciencias médicas pone a la mano variados medicamentos de selectividad específica y más potentes.

ENSEGUIDA VEAMOS UNOS EJEMPLOS DE RECEPTORES ADRENERGICOS CON SUS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

RECEPTOR	TEJIDO	FUNCION	TRANSDUCCION	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Alfa1	Músculo liso vascular	Contracción	Gq Activa PLC Canales Ca <sup>++</sup> dependientes de voltaje	Fenilefrina Metoxamina	Prazosina
	Músculo dilatador pupila	Dilatación pupila			
	Músculo liso pilomotor	Erección del vello			
	Corazón	Inotropico +			
Alfa2	Plaquetas	Agregación	Gi Disminuye cAMP	Clonidina Oximetazolina	Yohimbina Prazosina
	Terminaciones nerviosas	Inhibe liberación neurotransmisores			
	Músculo liso vascular	Contracción			
	Lipocitos	Inhibe lipolisis			
Beta1	Corazón	Inotropico + Cronotropico +	Gs Aumenta cAMP	Isoprenalina Denopamina	Atenelol Betaxolol
Beta2	Músculo liso respiratorio	Relajación		Salbutamol	Propranolol
	Músculo esquelético	Captación de potasio			
	Hígado	Glucogenolisis			
Beta3	Lipocitos	Activa lipolisis		Isoprotelolol	

RECEPTORES ADRENÉRGICOS  
Marco Antonio Velasco Velázquez  
Facultad de Medicina - UNAM

## CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

Adrenalina, norepinefrina, dopamina,

**ADRENALINA [EPINEFRINA, LEVARTENOL]**, 1,(3:4 dihidroxifenil) (2 metilamino etanol): Esta hormona es producida en grandes cantidades por la médula suprarrenal en respuesta a estados de estrés como miedo repentino agudo y ejercicio intenso. La causa puede ser el mal manejo (como sucede con el cerdo Pietrain). Esta hormona estimula los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ , y por tal motivo aumenta en gran medida la presión sanguínea. Estimula directamente al miocardio, de tal manera que aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio (receptores  $\beta$ ). La adrenalina produce vasoconstricción en piel, mucosas y riñones (receptores  $\alpha$ ). Sin embargo, cuando se administran pequeñas dosis de adrenalina la respuesta puede ser de tipo hipotensor debido a que el umbral de estimulación de los receptores  $\beta^2$  (en músculo esquelético) es mucho más bajo que la dosis umbral necesaria de adrenalina para estimular los receptores  $\alpha$ . Estos efectos son transitorios.

La adrenalina no posee efecto alguno sobre la circulación del cerebro porque la presión de los vasos sanguíneos del cerebro depende de la presión sanguínea general y de sistemas de autoregulación propios.

Sobre el corazón, actúan directamente en los receptores del músculo cardíaco ( $\beta_1$  y en el sistema de conducción intrínseca, con lo cual aumenta la frecuencia y altera el ritmo. La adrenalina provoca una sístole más fuerte y corta; en consecuencia el gasto cardíaco, el trabajo y el consumo de  $O_2$  es mucho mayor y disminuye la eficacia. Esto provoca latidos ectópicos que pueden causar fibrilación ventricular, sobre todo cuando el corazón ha sido previamente sensibilizado por algunos agentes anestésicos y estados de acidosis o alcalosis generalizada.

La musculatura gastrointestinal se relaja ( $\beta_1$ ) en presencia de la adrenalina y disminuye la amplitud y frecuencia de las contracciones intestinales espontáneas, a la vez que se contraen los esfínteres pilórico e ileocecal ( $\alpha$ ). El útero responde a la adrenalina de manera variable, de acuerdo con la fase del estro; generalmente causa relajación en el útero no grávido de animales, pero en algunas especies provoca contracción. En el útero grávido a término inhibe las contracciones y el tono (en la mujer por ejemplo). Los músculos bronquiales poseen receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y por consiguiente la adrenalina produce una relajación bastante marcada. En las funciones metabólicas generales la adrenalina produce hiperglucemia y lactacidemia, moviliza el glicógeno hepático y muscular, promueve la formación de elementos de alta energía y eleva el nivel sanguíneo de ácidos grasos, los cuales pasan al hígado donde el fenómeno de neoglucogénesis los transforma en elementos energéticos. El consumo de oxígeno se eleva (acción calorígenica), probablemente por aumentar el metabolismo de las grasas. La capacidad de coagulación sanguínea aumenta en presencia de adrenalina, tal vez porque acelera la función de los factores intrínsecos de la coagulación y en especial del factor V. Se evitará la administración continua (infusión) de adrenalina por el peligro siempre presente de provocar fibrilación ventricular, sobre todo cuando los animales están anestesiados.

**PROPIEDADES QUÍMICAS:** Es un polvo blanco o blanco cremoso, químicamente clasificado como una arilalkilamina; de la médula suprarrenal o de manera sintética. Es ligeramente soluble en agua insoluble en solventes orgánicos. Para hacerla más soluble se combina con ácidos, con los cuales forma sales. Las sales que se utilizan en veterinaria son clorhidrato, bitartrato y tartrato ácido de adrenalina. Su presentación en polvo es muy inestable; el aire y la luz la destruyen. En solución ácida con antioxidante mantiene sus propiedades farmacológicas y puede ser esterilizada en el autoclave a  $115^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Algunas farmacias veterinarias la expenden a pesar de que la fecha de caducidad ha sido rebasada. Hay que tener cuidado de desechar o evitar usar soluciones de adrenalina que tengan signos de precipitación.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Acelera las reacciones que inducen la formación de elementos de alta energía (adenilciclase); disminuye la utilización periférica de glucosa; aumenta la actividad de las lipasas; estimula directamente las terminaciones eferentes adrenérgicas  $\alpha$  y  $\beta$ . **ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** La adrenalina es destruida por los jugos digestivos, motivo por el cual la administración bucal no es útil. Cuando es administrada por vía subcutánea, la adrenalina se absorbe lentamente y produce un efecto adrenérgico sostenido. Cuando se administra por vía intramuscular su absorción es más rápida; la vía intravenosa produce efectos adrenérgicos instantáneos. La vía aérea (pulmonar) es algunas veces útil para tratar afecciones locales (anafilaxia). Se aplica directamente en las mucosas o en heridas abiertas o abrasiones de la piel. Su vida media biológica es muy corta; es rápidamente inactivada por la catecol ortometil transferasa (COMT) que la transforma en normetanefrina, y ésta, a su vez, es oxidada por la mono amino oxidasa (MAO) y forman el ácido 3-metoxil-4-hidroximendélico excretado por la orina.

**PREPARADOS FARMACÉUTICOS:** La inyección de adrenalina debe contener 1 mg/ml (1:1000) del clorhidrato de adrenalina disuelta en agua destilada, acidificada y esterilizada. Esta solución debe ser o estar completamente transparente. Si presenta

señales de coloración o precipitación debe ser descartada. La suspensión oleosa de adrenalina estéril debe contener 2 mg/ml de clorhidrato de adrenalina en aceite vegetal. Por estar disuelta en aceite, **NO** se administra por vía intravenosa. La solución nasal es una preparación no estéril del clorhidrato de adrenalina, la cual debe contener 1 mg/ml de agua destilada y ser diluida a 0.2 mg/ml o 0.5 mg/ml para utilizarla en forma de aerosol aplicable a membranas mucosas o heridas hemorrágicas (capilares).

**PRECAUCIONES:** La sobredosis de adrenalina es capaz de provocar la muerte. La dosis fatal o letal en el hombre es de 10 mg por la vía subcutánea, y los síntomas más comunes son taquicardia y palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, palidez, midriasis, presión elevada y colapso inmediato. La muerte sobreviene por sobredilatación aguda del corazón, fibrilación ventricular y edema pulmonar. En animales de edad avanzada se utiliza con mucho cuidado, así como en pacientes anestesiados con ciclopropano y cloroformo.

#### **USOS TERAPÉUTICOS:**

**Asma bronquial y anafilaxis.** Perro: Inyéctese 0.1 a 0.5 ml por vía subcutánea de adrenalina esterilizada que contiene 1 mg/ml. Si se desea un efecto prolongado, inyéctense por vía intramuscular 0.1 a 0.5 ml de la suspensión oleosa de adrenalina que contiene 2 mg/ml. Caballo y vaca: En asma bronquial también aplíquese de 2 a 8 ml de la solución de adrenalina inyectable (1:1000), aplicada por vía subcutánea (8 a 15 µg/kg).

**Epistaxis:** Usar en forma de aerosol<sup>45</sup>, en una concentración de 1:10,000 (0.1 mg/ml). Puede usarse una bomba aspersora como las usadas para aplicar DDT. En el caballo se aplica por medio de gasas empapadas en la solución de adrenalina (1:10,000), y valiéndose de pinzas hemostáticas largas se medican en los cornetes nasales más profundos. No se usar en soluciones más concentradas de lo indicado por peligro de necrosis.

**Hemorragias por abrasión o quirúrgicas** (capilares): Usar un aerosol que contenga 0.1 mg/ml de adrenalina inyectable diluida en solución salina fisiológica. No se usen soluciones más concentradas de lo indicado por el peligro de producir necrosis local.

**Conjuntivitis y blefaritis:** Aplíquese en forma de colirio, a una concentración de 0.1 mg/ml. Con este preparado se descongestionan la conjuntiva y zonas anatómicas aledañas.

**Paro cardíaco clásico** (agudo): En el perro se administraran de 0.5 a 3 ml por vía intravenosa de adrenalina inyectable diluida en solución salina fisiológica, a una concentración de 1:10 000. Aumenta el flujo cerebral y coronario, y mejora el tono cardíaco. Para mejorar los efectos terapéuticos de la adrenalina en el paciente con paro cardíaco adminístrese bicarbonato de sodio al 5%, a razón de un meq/kg de peso. No se use en afecciones cardíacas de grandes especies.

Para disminuir la absorción de anestésicos locales dilúyase la adrenalina inyectable en la solución anestésica local hasta alcanzar una concentración de 1:100 000 a 1:50 000 (0.01 a 0.001mg/ml).

En *anestesia epidural* de grandes especies se puede usar la adrenalina para prolongar el efecto anestésico local, diluyéndola a una concentración de 1:10 000 en el anestésico local epidural de elección.

**Nariz azul y púrpura hemorrágica:** Aplíquese 4 ml de la solución de adrenalina inyectable (1:1000) sin diluir, tres a cuatro veces al día por vía subcutánea.

**Laminitis en caballos:** Dos mililitros de adrenalina inyectable diluida (1:2000) en ambos lados (interno y externo) de la caña del lado afectado.

**NORADRENALINA** [norepinefrina, levarterenol, 1-arterenol, 1-nor-adrenalina, 1-(3-4-dihiroxifenil)-à-aminoetanol, arterenol]: Este medicamento produce una estimulación selectiva de las terminaciones adrenérgicas y una ligera estimulación de los receptores  $\alpha_1$  del corazón y de los

músculos esqueléticos. Eleva la presión sanguínea diastólica y sistólica sin afectar el gasto cardíaco, y provoca una acción refleja del nervio vago, la cual se manifiesta al disminuir la frecuencia cardíaca (bradicardia).

La formación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas efectoras adrenérgicas es muy interesante y desde el punto de vista farmacológico adquiere cierta importancia digna de ser mencionada.

El esquema anterior resume los pasos seguidos para formar NA a partir de la tirosina, eventos metabólicos que suceden en el interior de la terminación nerviosa adrenérgica efectora que sirve de base para el estudio de los diferentes medicamentos que imitan, inhiben o bloquean su función fisiológica normal. La médula suprarrenal también puede producir noradrenalina por estimulación hipotalámica o como respuesta refleja.

**ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** La NA es destruida por los jugos digestivos y se absorbe de manera muy poco satisfactoria cuando se inyecta por vía subcutánea. Por la vía intramuscular se absorbe rápidamente, pero también se destruye rápidamente, de modo similar al de la adrenalina, de la cual difiere sólo en la carencia de un grupo metilo, y por consiguiente es inactivada por la COMT y finalmente por la MAO.

**PROPIEDADES QUÍMICAS:** Al igual que la adrenalina, se utiliza como bitartrato, que se obtiene en forma de una sal monohidratada, hidrosoluble, cristalina, que se oxida fácilmente. **MECANISMO DE ACCIÓN:** Estimula los receptores adrenérgicos  $\beta$  (con ligera estimulación adrenérgica  $\alpha$ ). Es capaz de producir un efecto presor hasta cuatro veces mayor que el obtenido con la adrenalina en el perro y el gato intactos.

**PREPARADOS FARMACÉUTICOS:** El bitartrato de noradrenalina debe contener 2 mg/ml en solución estéril (equivalente a 1 mg/ml de noradrenalina básica). Se aplica diluida (4 mg/ml) sólo por vía intravenosa (en vasos sanguíneos grandes) y preferentemente por medio de cánulas de plástico intravascular para evitar el riesgo de inyecciones perivasculares o subcutáneas. Se debe evitar su uso en animales preñados.

**PRECAUCIONES:** No se use en pacientes anestesiados con ciclopropano.

**USOS TERAPÉUTICOS:** Alivia estados de hipotensión causados por trauma, depresión vasomotora central, infarto agudo del miocardio y hemorragia. Se administra por vía intravenosa, diluida en solución salina fisiológica, en solución de dextrosa al 5%, en plasma o en transfusiones sanguíneas. La concentración de noradrenalina no debe exceder 50 mg/ml en la solución. Esto se logra al diluir 4 ml de la solución inyectable que contiene 2 mg/ml en un litro de la solución utilizada para llevar a cabo la infusión repositiva. Se usa de preferencia una cánula intravenosa de plástico para evitar extravasación tisular.

## DOPAMINA

Es la 3,4-dihidroxifenilalanina, precursor inmediato de la noradrenalina (Na) y de la adrenalina (A). Es un neurotransmisor importante relacionado con el control del movimiento.

**ACCIONES FARMACOLÓGICAS:** Ejerce sus efectos en los receptores D1 dopaminérgicos presentes en las ramas vasculares renales, mesentéricas y coronarias. Activa a la adenilciclasa produciendo una elevación en las concentraciones de AMP cíclico. Al estimular los receptores D1 se produce una vasodilatación, lo que aumenta la velocidad de la filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y de la excreción renal de  $\text{Na}^{++}$ . Estos efectos permiten utilizar la dopamina en aquellos casos de fallo renal por disminución del gasto cardíaco como se observa en choques cardiogénicos y en los choques hipovolémicos.

La dopamina administrada en concentraciones altas produce efectos adrenérgicos relacionados con su estructura precursora de Na y A. Solo se administra por vía

intravenosa en dosis de 2 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ . La dosis se aumenta en función de las necesidades clínicas.

Cuando los pacientes se encuentran bajo el efecto del choque hipovolémico se debe corregir primero este, previo a la administración de dopamina. La extravasación de dopamina puede producir necrosis isquémica y esfacelación. En humanos se ha observado gangrena en los dedos después de la administración prolongada de dopamina, para contrarestarla se recurre a la infiltración local con fentolamina.

#### **USOS TERAPÉUTICOS:**

En dosis bajas (0.5 – 2  $\text{mcg}/\text{kg}/\text{min}$ ). dilata las camas vasculares mesentéricas, coronarias e intracerebrales; en dosis altas aumenta la resistencia periférica sistémica y ayuda en el tratamiento de la hipotensión. Solo se usa en terapia intensiva.

Para el tratamiento de algunos tipos de choque, sobre todo en pacientes con oliguria con resistencia periférica baja o normal. También es de utilidad en el tratamiento de los choques cardiogénicos y sépticos. Asimismo es útil en el posoperatorio después de la extirpación de feocromocitoma.

En perros con oliguria por fallo renal se usan las dosis bajas de 0.5 – 3  $\text{mcg}/\text{kg}/\text{min}$  con diuréticos como la furosemida para tratar de revertir la oliguria.

En perros con con fallr cardiaco agudo 1 – 10  $\text{mcg}/\text{kg}/\text{min IV}$  ( con dosis mayores oa resistencia periférica puede aumentar al igual que la frecuencia cardiaca).

En choque hipotensivo severo 1 – 3  $\text{mcg}/\text{Kg}/\text{min IV}$

#### **CONTRAINDICACIONES**

En presencia de feocromocitoma, fibrilación ventricular y taquicardia no controlada.

Suprime la secreción la Prolactina sérica, Tiroxina y la Hormona del crecimiento.

## **AGONISTAS $\beta$ ADRENÉRGICOS**

Isoprenalina, dobutamina.

### **ISOPRENALINA**

También se llama isopropilnoradrenalina e isoproterenol. Este medicamento posee una acción estimulante de los receptores  $\beta$ , con efectos débiles sobre los receptores  $\alpha$ . Aumenta el trabajo cardiaco al incrementar la frecuencia cardiaca y la fuerza de la contracción el miocardio. Produce una vasodilatación coronaria y general, sobre todo en el músculo esquelético. Este efecto provoca la caída de la presión diastólica, pero aumenta la presión sistólica. La isoprenalina estimula en cierto grado al centro respiratorio y produce una broncodilatación muy marcada. Disminuye el tono y la motilidad del intestino y del útero. Provoca hiperglicemia y eleva la cantidad circulante de ácidos grasos volátiles libres. Puede además estimular al SNC y provocar ansiedad y malestar.

La administración por vía bucal produce poco o ningún resultado; sin embargo no se absorbe con gran rapidez por vía sublingual o en aerosol por vía respiratoria.

**USOS:** para tratar el asma bronquial en nebulización al 1%; alcanza su máximo efecto en 5 minutos y termina en una hora. Con este medicamento se trata el bloqueo cardiaco; se recomienda en el perro una dosis intravenosa de 0.05mg. Se debe tener cuidado de que la administración de isoproterenol sea lenta, de preferencia en venoclisis, y continúa hasta que el corazón se estabilice, para entonces proceder a la aplicación intramuscular de 0.1 a 0.2 mg cada 4 horas. Se puede continuar después la medicación con la administración bucal de isoproterenol en pastillas de liberación lenta.

También se utiliza isoproterenol para mantener la presión arterial a nivel fisiológico, en casos de hipotensión grave.

## **DOBUTAMINA**

Agente inotrópico de acción rápida de emergencia en uso restringido de fallo cardíaco, por lo general usado solo en terapia intensiva.

En estructura parecida a la dopamina. De efectos farmacológicos complejos, el (-)isómero es un agonista poderoso a nivel de receptores  $\alpha_1$ , mientras que la (+)dobutamina actúa como antagonista poderoso sobre los receptores  $\alpha_1$ . La (+)dobutamina antagoniza los efectos de la (-)dobutamina. La dobutamina produce efectos inotrópicos y cronotrópicos sobre el corazón. Sin afectar la resistencia periférica. Tiene una vida media aproximada de 2 minutos. **USOS:** En casos de descompensación cardíaca posoperatoria, en pacientes con fallo cardíaco congestivo o con infarto del miocardio. El tratamiento con dobutamina es de corta duración.

### **DOSIS**

**PERROS:** En tratamiento de corta duración del fallo cardíaco agudo 5 – 40 mcg/kg/min IV, dosis más alta puede provocar taquicardia. En casos de choque misma dosis IV acompañado de una terapia de fluidos adecuada. En cardiomiopatías con dilatación y fallo cardíaco 2 – 5 mg/kg/min por 12 a 24 hs, repitiendo el tratamiento con 2 a 6 semanas de intervalo. En tratamientos de corta duración de fallo cardíaco agudo con bajo gasto cardíaco 2.5 mcg/kg/min IV, en presencia de arritmias descontinuar. En estos casos se produce un efecto hemodinámico que puede durar por semanas después de descontinuar la terapia.

**EQUINOS:** 1 – 10 mcg/kg/min IV. Potrillos hidratados: 2 – 20 ,cg/kg/min.

**EN TODOS LOS CASOS SIEMPRE MONITOREAR EL ESTADO CARDIACO**

**GATOS:** En tratamientos de corta duración en fallo cardíaco agudo 5 – 20 mcg/kg/min, aumentando la dosis en las siguientes 48 a 72 hs.

## **AGONISTAS ADRENÉRGICOS $\beta_2$**

Metaproterenol, Terbutalina, Albuterol, Isoetarine, Pirbuterol, Bitolterol, Fenoterol, Formoterol, Procaterol, Salmeterol, Ritodrine, Atenolol .

estimulación intracelular de la adenil ciclasa la enzima que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina a 3', 5'-adenosina monofosfato cíclico (AMP-c). El aumento de los niveles de c-AMP se asocian con la relajación del músculo liso bronquial por la inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

### **METAPROTERENOL ORCIPRENALINA**

Broncodilatador activador de la adenil ciclasa lo que relaja el músculo liso bronquial. Estimulante de los receptores  $\beta_2$  cuyo efecto es más prolongado que el de la isoprenalina. Esto se debe probablemente a que la orciprenalina no es afectada por la catecol-O-metil transferasa. Es activo al administrarse por vía bucal, pero se puede administrar por inhalación. Después de su administración oral su efecto se establece un poco más lento pero con una duración de 3 a 4 horas. Se utiliza en el tratamiento a largo plazo de la obstrucción de las vías aéreas y asimismo para el tratamiento de bronco espasmo agudo. En caso de asma agudo se puede administrar por vía parenteral. En casos de fibrilación auricular los pacientes deben digitalizarse primero.

**DOSIS EN PERROS Y GATOS DE METAPROTERENOL:** 0.325 – 0.65 MG/KG Q 4 – 6 hs PO

### **TERBUTALINE**

Broncodilatador relajante del músculo liso bronquial. Puede inhibir la liberación de mediadores inflamatorios sobre todo en las células mast. Muy selectivo para receptores  $\beta_2$  con efectos broncodilatadores, no susceptible a la COMT. Administrable por vía bucal, subcutánea o por inhalación. Su efecto se inicia en forma rápida y puede persistir por 3 a 6 horas. Por vía bucal tarda en hacer efecto hasta 1 ó 2 horas. **USOS:** En el tratamiento de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, asma bronquial, parenteral se utiliza en el tratamiento de emergencia de asma agudo. En perros se usa para aliviar la broncoconstricción debido a bronquitis y tras enfermedades de las vías aéreas.

En caballos se usa para aliviar la broncoconstricción con obstrucción de vías aéreas recurrente (RAO). No se absorbe por la vía oral en equinos, pero es la adecuada en esta especie en dosis de 4 mcg/kg hasta 8 mcg/kg en un bolo IV.

PERROS: 1,25 mg/kg c8 hs PO. 3 – 5 mcg/ SC una dosis en emergencia, repetir a 4 – 6 hs si necesario

GATOS: 0.1 mg/kg C8 js PO: 5 – 10 mcg/Kg @4 hs SC ó IM.

EQUINOS: No se absorbe por vía oral, 2 – 5 mcg/kg C 6 – 8 hs IV en RAO

### **ALBUTEROL**

Agonista  $\beta_2$  adrenérgico con propiedades similares a las de la terbutalina. Es la alternativa a la terbutalina, Se indica como relajante del músculo liso bronquial para aliviar el broncoespasmo y la broncoconstricción. Su efecto se inicia entre 15 a 30 minutos después de su aplicación y este efecto puede permanecer por hasta 8 horas.

En equinos se ha empleado en nebulizaciones durante el tratamiento inmediato de broncoespasmos y broncoconstricción.

Es doloroso en vía IM ó SC. En nebulización se administra durante tres inspiraciones. Cuando se administra por vía IV se diluye con solución salina o dextrosada.

DÓSIS:

PERROS Y GATOS: 20 – 50 mcg/kg C 6 – 8 hs, dosis máxima 100 ,cg/kg C6 hs.

EQUINOS: En nebulización, en tres aspiraciones, usando la concentración comercial.

### **LEVALBUTEROL**

Isómero R- del albuterol

### **ISOETARINE**

Agonista  $\beta_2$  de corta duración, tercer fármaco usado para alivio rápido del broncoespasmo y asma, después de la adrenalina y del isoproterenol. Tiene efectos transitorios sobre la frecuencia cardíaca y sobre el SNC. Lo anterior se debe sus metabolitos bloqueadores beta.

El primero utilizado para el tratamiento de la obstrucción de las vías aéreas. Y su uso actual es por inhalación para el tratamiento de los ataques agudos broncoconstrictivos.

### **PIRBUTEROL**

Estimulación la adenil ciclasa, enzima que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina a 3', 5'-adenosina monofosfato cíclico (AMP-c). El aumento de los niveles de c-AMP se asocia con la relajación del músculo liso bronquial por la inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

En estructura parecido al albuterol y se usa para terapias por inhalación administrándolo cada 4 a 6 horas. Broncodilatador adrenérgico que se utiliza por inhalación para prevenir y revertir el broncoespasmo y para el tratamiento del asma.



## Aplicado por nebulización en perros

### **BITOLTEROL**

Se considera como una prodroga, después de ser administrado es activado por una esterasa hidrolasa pulmonar para formar N-t- butil-arterenol

Es un agonista  $\beta_2$ , las esterasas presentes en el pulmón y en otros tejidos lo hidrolizan dando el compuesto activo colterol (terbutilnor epinefrina). estimula la adenil ciclasa la enzima que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina a 3', 5'-adenosina monofosfato cíclico (AMP-c). El aumento de los niveles de c-AMP se asocian con la relajación del músculo liso bronquial por la inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Cuando se administra por inhalación tiene una duración de 3 a 6 horas.

### **FENOTEROL**

Es un agonista selectivo para  $\beta_2$ . Su efecto se establece rápido después de administrarlo por inhalación, con una duración de 2 a 3 horas.

### **FORMOTEROL**

Agonista  $\beta_2$  de larga duración. Produce una broncodilatación marcada minutos después de administrarlo por inhalación, persistiendo por hasta 12 horas.

### **PROCATEROL**

Agonista de receptores  $\beta_2$ , con una duración de hasta cinco horas después de administrarlo por inhalación.

### **SALMETEROL**

Agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, hasta 12 horas, pero después de administrarlo por inhalación su efecto se establece lentamente.

### **RITODRINE**

Agonista  $\beta_2$ , inicialmente utilizado para relajar el útero. Por vía bucal solo se absorbe un 30%. **Usos:** Intravenoso para contrarrestar el parto prematuro, cuando se logra el objetivo, se continua administración bucal

### **ARFORMOTEROL**

Con una duración de hasta 12 horas

### **INDACATEROL**

Agonista adrenérgico  $\beta_2$  De larga duración aplicado una vez al día para la enfermedad cónica respiratoria (COPD) se usa en nebulización.

### **ATENOLOL**

Agonista de receptores  $\beta_1$ , disminuye la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y las presiones sistólicas y diastólica..

La vida media en perros es de 3.2 hs, y engaños de 3.2 hs. Su efecto en gatos llega hasta las 12 hs

Su está como anti arritmico y en estados cardiacos en los cuales se requiere frenar la velocidad de conducción del nodo sinusal cardiaco.. Asimismo en perros se ha utilizado en problemas cardiacos congénicos como la estenosis subaórtica y la estenosis pulmonar en dosis de 0.5 – 1 mg/kg C 12 hs. Con iguales recomendaciones en hipertrofia ventricular y taquiarritmias.

En gatos hipertensos 6 mg cada 12 hs

En Hurones con hipertrofia ventricular izquierda 6 mg PO/C23 hs

## **AGONISTAS ADRENÉRGICOS $\alpha$ 1 SELECTIVOS**

Metoxamina, fenilefrina, mefentermine, metaraminol, mitodrine.

### **METOXAMINA**

De acción rápida y corta duración, produce un incremento dosis dependiente de la resistencia vascular periférica, puede ejercer efectos varios sobre otros receptores  $\alpha$ 1. No activa los receptores  $\beta$  adrenérgicos, asimismo no estimula al SNC. En concentraciones altas puede ejercer cierto grado de bloqueo de los receptores  $\beta$ . Su efecto principal es el de elevar la presión arterial, acompañándose de una bradicardia sinusal por activación de reflejos vagales. Esta acción vagal se antagoniza con atropina. Se administra iv en casos de hipotension o en el alivio de taquicardias paroxismicas uriculares, asociadas con hipotensión.

PERROS Y GATOS

200 – 250 mcg/kg IM ó 40 . 80 mcg/kg/IV repitiendo como necesario

### **FENILEFRINA**

Agonista selectivo  $\alpha$ 1, activando receptores  $\beta$  a concentraciones elevadas. Sus efectos son parecidos a los de la metoxamina. Produce contracción del músculo liso sobre todo a nivel vascular, prouduciendo vasoconstricción. Su efecto se inicia rápido y de duración corta.

En equinos con atrapamiento nefro esplénico, debido a que la vasoconstricción que causa puede producir na contracción del bazo. Aunque en caballos no causa muchas complicaciones, debe vigilarse una posible hemorragia.

Se usa para descongestionar la nariz y como midriático.

DÓSIS

PERROS Y GATOS: 10 mcg/kg C15 min IV como necesario ó 0.1 mg(kg C15 minutos IM ó SC

EQUINOS: Diluida (10 . 20 mg/kg) en solución salina en infusión por 10 a 15 minutos

### **MEFENTERMINE**

Medicamento simpatomimético de acción directa e indirecta similara a la efedrina. Su efecto es rápido después de la administración iv con una duración de varias horas. Produce una liberación de norepinefrina aumentando la contracción cardiaca y el gasto cardiaco, acompañándose de aumentos en las presiones sistólica y diastólica. Puede producir estimulación del SNC, aritmias e incrementos fuertes de la presión arterial. Posee un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio, aumentando la conducción AV y el periodo refractario del nodo AV, provocando un incremento de laconducción en el ventrículo. Se utiliza para prevenir la hipotension que es una secuela común durante la anestesia espinal.

Indicado para el mantenimiento de la presion sangñiunea en estados de hipotension.

- En bovinos se ha utilizado para estudiar los efcos cardiacos vasopresores, mejorando el rendimiento cardiaco y la hemodinámica sistémica DOI: [10.1111/ivp.12444](https://doi.org/10.1111/ivp.12444)

## **METARAMINOL**

Medicamento adrenérgico que actúa directamente sobre los receptores  $\alpha_1$  y beta receptores vasculares. Produce una liberación indirecta de norepinefrina. Los receptores beta1 del corazón no responden a este fármaco. Su efecto principal es sobre receptores beta. Se ha utilizado en hipotensión y en las taquicardias paroxísmicas auriculares asociadas con hipotensión.

## **MITODRINE**

Antagonista  $\alpha_1$  adrenérgico usado en los fallos autonómicos. Después de su administración es convertido en 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-aminoetanol. Útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática, durante la anestesia espinal.

## **AGONISTAS ADRENÉRGICOS $\alpha_2$**

Entre los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  encontramos 3 subtipos de [receptores adrenérgicos  \$\alpha\_2\$  \( \$\alpha\_{2A}\$ ,  \$\alpha\_{2B}\$ , y  \$\alpha\_{2C}\$ \)](#). Son [receptores acoplados a proteínas G](#) (GPCR, por sus siglas en inglés G protein-coupled receptors) presentes en la [membrana plasmática](#) de las [células](#) que afectan. Activan una [proteína](#) heterotrimérica G, llamada  $G_i$  inactiva a la [adenilil ciclasa](#), que a su vez produce una disminución del [segundo mensajero](#) intracelular [AMPc](#) lo que conlleva a la apertura de un canal de  $K^+$ . En otros sitios promueve el intercambio  $Na^+/K^+$  y estimula la Fosfolipasa  $C\beta_2$  que moviliza el Ácido Araquidónico y aumenta  $Ca^{++}$ .

Los receptores  $\alpha_2$  se unen a la [noradrenalina](#) y a la [adrenalina](#), teniendo ligeramente más afinidad por noradrenalina, produciendo los siguientes efectos:

- Vasoconstricción de [arterias](#)<sup>1</sup>
- Vasoconstricción de las [arterias coronarias](#) que suplen irrigación [sanguínea](#) al [corazón](#) y de las [venas](#).
- Vasoconstricción de [venas](#)
- Disminución de la motilidad del músculo liso del [tracto gastrointestinal](#)
- Contracción de los [genitales masculinos](#) durante la [eyaculación](#)
- Son mediadores de la [neurotransmisión](#) en los nervios [pre y posinápticos](#):
  - disminuyendo la liberación de [acetilcolina](#)
  - disminuyendo la liberación de [noradrenalina](#)
- Inhibición de la [lipólisis](#) en el [tejido adiposo](#)
- Inhibición de la liberación de [insulina](#) del [páncreas](#)
- Inhibición de la liberación de [glucagón](#) del páncreas
- Agregación [plaquetaria](#)
- Secreción de las [glándulas salivales](#)
- Relajación del tracto gastrointestinal—efecto presináptico.

Clonidina, apraclonidina, guanfacine, guanabenz, metildopa.

## **CLONIDINA**

Es una imidazolina que disminuye las descargas de las fibras simpáticas preganglionares de los nervios espláncnicos y de las fibras posganglionares de los nervios cardiacos. Se utiliza en estado de hipertensión. Se ha observado que alivia la diarrea en algunos

pacientes diabéticos que sufren de neuropatía autonómica. También se ha observado que aumentan la absorción de cloruro de sodio y líquidos inhibiendo la secreción de bicarbonato.

Su efecto a nivel del SNC permite usarlo para diagnosticar la deficiencia de la hormona del Crecimiento y del feocromocitoma. Como parte de fórmulas anestésicas y de aplicación epidural en bovinos.

#### DOSIS

GATOS: Como adjunto a la terapia antidiarrea en casos refractorios de enfermedad intestinal inflamatoria.

BOVINO: Como complemento a la analgesia epidural 2 – 3 mcg/kg en 8 mL de solución salina estéril

### **DEXMEDETOMIDINA**

Con efecto siete veces mayor que el de la clonidina, poco usado por no conocerlo y falta de información. Tiene más aplicación como analgésico y anestésico

### **APRACLONIDINA**

De aplicación local para reducir la presión intraocular, parece que reduce la formación del humor acuoso.

### **GUANFACINE**

Derivado fenil acetil guanidina, es un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico más selectivo que la clonidina. Disminuye la presión sanguínea al activar los receptores del tallo cerebral, lo que produce una supresión de la actividad del simpático. Se absorbe bien por vía bucal, con un amplio volumen de distribución. Se utiliza en el tratamiento de la hipertensión.

### **GUANABENZ y GUANFECINA**

Agonista alfa-adrenérgico centralmente activo que se utiliza para tratar la hipertensión, no afecta a los niveles séricos de la hormona del crecimiento, insulina, prolactina, o glucagón

Su vida media es de 4 a 6 horas.

### **METILDOPA**

Agente antihipertensivo de acción central, biotransformado en  $\alpha$ -metil norepinefrina en el cerebro. Este medicamento, también llamado aldomet, provoca el agotamiento de las reservas de noradrenalina tisular porque compite con la DOPA por la enzima dopa-decarboxilasa; produce una noradrenalina falsa (neurotransmisor falso) cuyas propiedades adrenérgicas son muy débiles y se une fuertemente al receptor. Parece que además la metildopa produce efectos de vasodilatación propios a nivel periférico. También inhibe a la enzima descarboxilasa por lo que reduce la concentración de noradrenalina, dopamina y serotonina, tanto en el cerebro como en el corazón. Se absorbe bien por vía bucal.

### **ISOXSUPRINE**

Agonista  $\beta_2$  selectivo produce vasodilatación en el músculo esquelético. En caballos con enfermedad navicular aumenta las temperaturas distales de las extremidades. Relaja el músculo liso del útero y la frecuencia cardíaca y contractilidad pueden aumentar.

Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad navicular de los caballos, su absorción oral es irregular con una  $t_{1/2}$  más o menos de 3 hs.

### **CLENBUTEROL**

Agonista  $\beta_2$  selectivo, usado en caballos como broncodilatador en los casos de obstrucción de las vías aéreas, sobre todo en la enfermedad pulmonar obstructiva, con una vía de administración oral, con niveles plasmáticos máximos a las 2 hs y una  $t_{1/2}$  de más o menos 12 hs. No usar en equinos con problemas cardíacos.

### **RACTOPAMINA**

Agonista  $\beta_2$  selectivo poco absorbible por vía oral se usa como aditivo alimenticio para ganancia de peso

### **YOHIMBINA**

Antagonista de receptores alfa 2 promueve la formación de AMP cíclico a. B. Iqjea l activación del receptor alfa2. Puede estimular al SNC, aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial al aumentar la liberación de Noradrenalina en las terminales adrenérgicas. Se usa como antagonista de los efectos de la xylazina.

### **AGONISTAS ADRENERGICOS VARIOS**

Amfetamina, metamphetamine, metilfenidato, pemoline, efedrina.

#### **AMFETAMINA** (bencedrina) y Dexanfetamina (dexedrina)

Las propiedades farmacológicas de las anfetaminas son similares a las de la efedrina; pero la anfetamina es más poderosa a nivel central. Provoca estimulación en los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  a los cuales afecta directa e indirectamente. Posee la ventaja de absorción por vía bucal y casi la totalidad de la dosis administrada se excreta por la orina, sin sufrir cambio alguno. Bioquímicamente la anfetamina es una base débil y su excreción se acelera en presencia de orina ácida. La anfetamina se presenta como una mezcla racémica, es decir, en sus formas levo y dextro. La forma dextrorrotatoria se llama dexanfetamina. Por su efecto estimulante sobre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  se produce de las presiones sistólica y diastólica, y de manera refleja la frecuencia cardíaca tiende a disminuir. Relaja ligeramente la musculatura bronquial y contrae fuertemente el esfínter vesical, en el intestino normal relaja el músculo liso y en el intestino relajado aumenta el tono.

La anfetamina es conocida por su capacidad de estimular al SNC, razón por la cual se usó con fines deshonestos en el caballo de competencia. Estimular el centro respiratorio al aumentar la frecuencia respiratoria; por esta razón se usa en casos en que debe estimularse el centro respiratorio.

El uso de estos medicamentos en medicina veterinaria está restringido por considerar que provocan adicción.

#### **METAMFETAMINA**

Químicamente afín a la amfetamina y a la efedrina.

#### **METILFENIDATO**

Derivado piperidina parecido a la amfetamina, sus propiedades farmacológicas son parecidas a las de la amfetamina.

#### **PEMOLINE**

Aunque estructuralmente diferente al metildifenidato, afecta las funciones del SNC con efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular.

## **EFEDRINA**

Este medicamento se obtiene de plantas de la especie *Ephedra*, de donde deriva su nombre. En la actualidad muchos productores farmacéuticos la obtienen por síntesis. Su estructura química es muy similar a la de la adrenalina. La molécula de efedrina contiene dos átomos de carbono asimétricos lo que permite obtener 4 isómeros de los cuales L-efedrina y dl-efedrina son los más potentes. La más conocida es la L-efedrina base que tiene la apariencia de un sólido casi cristalino y untuoso, soluble en agua y aceite. Las farmacopeas oficiales la incluyen en forma de sales clorhidrato y sulfato, que son de color blanco cristalino y solubles.

**MECANISMOS DE ACCIÓN:** Estimula los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  del sistema simpático adrenal, además de inhibir ligeramente la destrucción de la adrenalina.

**RESPUESTA DEL ORGANISMO ANIMAL A LA EFEDRINA:** Aparato cardiovascular: su similitud química con la adrenalina le confiere la capacidad de estimulación adrenérgica; sin embargo puede ser administrada por vía bucal sin perder su actividad farmacológica. Cuando se administra por vía intravenosa aumenta la presión sanguínea, aunque no tanto como lo hace la adrenalina, pero dura hasta 10 veces más que lo que se obtiene con la adrenalina. También es posible producir este efecto presor cuando se administra la efedrina por vía bucal, pero tarda cerca de una hora para obtener el efecto máximo y se sostiene así por períodos hasta de cuatro horas. El efecto presor de la efedrina se produce por vasoconstricción periférica.

**EFFECTOS DE LA EFEDRINA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** La efedrina posee la capacidad de estimular directamente el centro respiratorio, lo cual puede ser útil en algunas ocasiones para combatir paros respiratorios provocados por sobredosis de depresores nerviosos. La efedrina también estimula el área sensitiva de la corteza cerebral.

**PREPARADOS:** El sulfato de efedrina se presenta en pastillas y cápsulas de 25 y 50 Mg, y en jarabes con 4 mg/ml. En solución inyectable estéril, de 20, 25 y 50 mg/ml. En solución oftálmica, la concentración varía entre 3 y 5% de sulfato de efedrina. Para aplicación nasal existen soluciones del 1 al 3% y ungüentos con 1% de efedrina.

**USOS:** Perros: tos en perros viejos, pero no deberán usarse con otros medicamentos al mismo tiempo. Dar 15-25 mg 2 a 3 veces al día. Enfisema pulmonar. Dar 15-25 mg 2 a 3 veces al día. Faringitis. Administrar por la vía nasal efedrina al 1% combinada con bacitracina; 2 a 4 gotas de la mezcla, cada 1 a 2 horas. Además penicilina o eritromicina por vía parenteral.

## **FENILPROPANOLAMINA**

Con efectos mixtos, su efecto principal es indirecto, uno por la liberación de Norepineftina activando directamente a los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos.

Sus efectos son similares a los de la Efedrina con poca estimulación del SNC.

Se usa para problemas de incontinencia urinaria y para el tratamiento de la congestión nasal con ligeros efectos broncodilatadores. Actúa directamente sobre los dos receptores alfa y beta-adrenérgico. La fenilpropanolamina también tiene un efecto indirecto debido a la liberación de norepinefrina de sus lugares de almacenamiento. Secundaria a la estimulación directa de los receptores alfa-adrenérgicos en la mucosa de las vías respiratorias, la fenilpropanolamina produce una vasoconstricción que reduce las membranas mucosas nasales dilatadas, reduce la hiperemia del tejido, el edema, la congestión nasal y aumenta la permeabilidad de la vía aérea nasal. En perros se ha usado para medicar el priapismo.

Se absorbe bien PO, resiste el efecto de las MAO, se metaboliza en el hígado transformándose en un metabolito activo, hasta el 90% se excreta sin cambio en la urina en 24 horas pos administración.

#### DÓSIS

PERROS 1 – 2 mg/kg PO BID

GATOS Para incontinencia urinaria 12.5 mg/3 veces por día

### **ANTAGONISTAS DE RECEPTORES $\alpha$ -ADRENÉRGICOS**

$\beta$ -haloetilamino alquilantes, análogos de imidazoline, piperazinil quinozolininas, derivados indol.

Impiden o evitan que los órganos efectores respondan a la adrenalina, a la noradrenalina y a otras aminas simpatomiméticas, ya sea que sean liberadas normalmente por el organismo animal o tengan origen exógeno. Es más fácil antagonizar el efecto de las catecolaminas circulantes que los efectos de estimulación simpatoadrenal. Los medicamentos actúan al competir con las catecolaminas por los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  del órgano efector sin lesionar o alterar la producción o liberación de las catecolaminas naturales. Todos los bloqueadores de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  producen vasodilatación periférica sin bloquear los efectos metabólicos de la adrenalina ni su acción central, pero sí producen constricción pupilar. Se usan principalmente en la investigación científica y en el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma, en la enfermedad de Raynaud y en la oclusión vascular arteriosclerótica. También sirven para tratar el glaucoma y contrarrestar los efectos de los alcaloides del cornezuelo de centeno, así como para tratar migraña.

### **FENOXIBENZAMINA Y LAS HALOALKILAMINAS AFINES**

Sus características químicas lo relacionan con el grupo de las mostazas nitrogenadas. Posee un poderoso efecto bloqueador  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , pero su acción farmacológica tarda en hacerse notar, aun cuando se administre por vía intravenosa; no obstante, una vez que se inicia su acción, perdura por dos o más días. El bloqueo que produce es de tipo competitivo, el cual puede ser antagonizado si se aumenta la concentración de noradrenalina en el sitio receptor; pero si el efecto bloqueador de la fenoxibenzamina ya está establecido totalmente, entonces el aumento de la concentración de noradrenalina será ineficaz debido a la alquilación que origina en la unión covalente entre el medicamento y el receptor. La fenoxibenzamina produce una disminución moderada de la presión diastólica, pero en presencia de hipertensión o de hipovolemia ocasiona hipotensión marcada. Debe evitarse el uso de la adrenalina por la posibilidad de acentuar la disminución de la presión sanguínea. Causa constricción pupilar y en casos de glaucoma disminuye la presión intraocular. El medicamento es efectivo por vía bucal o intravenosa y se acumula en la grasa corporal. No se debe usar por vía intramuscular porque origina irritación local. Después de su administración intravenosa alcanza su efecto farmacológico máximo una o dos horas y puede persistir por tres o más días. USOS: Parece ser la mejor terapia en el choque hipovolémico para inducir vasodilatación. En estos casos se acompaña con terapia expansora de los líquidos corporales. En casos de cirugía para el tratamiento del feocromocitoma se utiliza la fenoxibenzamina para controlar la hipertensión.

### **FENTOLAMINA**

Antagonista  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ -adrenérgico competitivo. Posee propiedades similares a las de la fenoxibenzamina, pero de más corta duración. Desactiva el reflejo baro receptor. Además de bloquear receptores alfa 2 en el corazón. También bloquea receptores para

5HT. Produce liberación de histamina de las células cebadas. Estimulan al músculo liso intestinal, efecto antagonizable con atropina. Estimula la secreción del ácido gástrico. No es confiable su administración bucal y sólo se aplica por vía intravenosa o intramuscular.

### **TOLAZOLINA**

Su acción bloqueadora  $\alpha$  es de corta duración y de potencia moderada, pero es directa a nivel periférico donde causa vasodilatación. Produce taquicardia y estimula el tubo digestivo; provoca diarrea, aumenta la secreción gástrica y puede provocar vómito. Es eficaz por vía bucal.

### **PRAZOSIN**

Antagonista  $\alpha_1$  adrenérgico muy poderoso y selectivo. También es inhibidor poderoso de las fosfodiesterasas nucleótido cíclicas. Es muy útil en el tratamiento de la hipertensión y en el fallo cardiaco congestivo disminuyendo la presión arterial mejorando el gasto cardiaco. Actúa de manera directa en los receptores de las arteriolas y venas, disminuyendo la resistencia periférica y el retorno venoso al corazón, sin aumentar la frecuencia cardiaca. Se absorbe bien cuando se administra vía bucal, con una biodisponibilidad de 50% a 70%, logrando niveles máximos en 1 a 3 horas. Se adhiere con fuerza a las proteínas plasmáticas, en especial a la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida. Con una vida media plasmática de 2 a 3 horas con un efecto que dura de 4 a 6 horas. En humanos se inicia la dosis con 1 mg en la noche al acostarse, para evitar reacciones. La dosis se repite dos o tres veces al día. Tiene uso en casos de hipertensión

### **TERAZOSIN**

Análogo del prazosin, menos poderoso pero muy selectivo para receptores  $\alpha_1$ . Es más soluble en agua con una biodisponibilidad de hasta 90%. Su vida media es de hasta 12 horas, con una duración de su efecto de hasta 18 horas, lo que permite administrarlo cada 24 horas para controlar los estados hipertensivos.

### **DOXAZOSIN**

Análogo del prazosin, con una vida media de 10 a 20 horas, y con un efecto que dura hasta 36 horas.

### **TRIMAZOSIN**

Parecido al prazosin

### **TIMOXAMINA**

Es un bloqueador  $\alpha$  específico; no estimula a los receptores  $\beta$  ni posee efectos histaminoides. Es útil en el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas, como en el caso de la claudicación intermitente.

### **METOPROLOL**

Es antagonista selectivo  $\beta_1$ - adrenergico a nivel del miocardio, pero en dosis altas bloquea receptores  $\beta_2$  con efectos inotrópicos y cronotrópicos, produciendo disminución de la frecuencia cardiaca sinusal, de la conducción auriculo ventricular sinusal, menor gasto cardiaco y menor demanda de oxígeno del corazón. Efectos que producen una baja de la presión sanguínea inhibiéndola taquicardia inducida por el  $\beta$  agonista.

USOS en gatos: taquiarritmias supraventriculares por contracciones ventriculares prematuras, en hipertensión sistémica, en cardiomiopatía hipertrófica. Aplicado por vía oral cada 12 horas. El metoprolol es muy seguro en animales sufriendo de bronco espasmos, mayor que el propranolol.



Se absorbe rápido por vía oral, cruza la barrera cerebral, es metabolizado por el hígado. La  $t_{1/2}$  en perros es de 1.6 hs y en gatos de 1.3 hs.

#### DOSIS

PERROS: 5 – 50 mg en dosis total 2 a 3 veces al día. En enfermedad valvular crónica 0.2 – 0.3 mg/kg PO C12 hs, si el efecto es adecuado, la dosis se incrementa administrándola dos veces al día.

GATOS: PO 2 – 15 mg dosis total

#### **ESMOLOL**

Antagonista selectivo  $\beta_1$ - adrenergico de primera elección en taquiarritmias.

Es de corta duración, 20 minutos,

#### DOSIS

PERROS: como coadyuvante de arritmias ventriculares, una dosis de carga de 0.25 . 0.5 mg/kg IV lenta. Después 10 – 300 mcg/kg/min. Para taquicardia supraventricular 0.05 – 0.1 IV lento en dos minutos. Repitiendo cada 5 minutos.

#### **SOTALOL**

Antagonista noselectivo  $\beta_1$ - adrenergico, que de manera específica puede prolongar la duración del potencial de acción y del período refractario. Se le clasifica como fármaco anti arritmico. En perros la vida media es de 5 hs, en humanos es de 12 hs

#### Dosis

#### PERROS:

a) 1 – 2 mg/kg PO q12h b) 2 – 3 mg/kg PO q12h (Meurs 2002)

c) Para taquicardia ventricular: 1 – 2 mg/kg PO BID

d) For ventricular tachycardias, supraventricular tachycardias:  
1 – 2 mg/kg PO q12h (Smith 2007)

e) Para taqui arritmias ventriculares en perros Boxers combinado con mexiletine: Sotalol 1.5 – 3 mg/kg PO BID con mexiletine (5 – 7.5 mg/kg PO 3 veces al día

#### GATOS:

a) 2 mg/kg PO BID

#### **ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO**

Además de ser antagonista de los receptores  $\alpha$  poseen poderosa capacidad vasoconstrictora la cual anula la vasodilatación producida al bloquear los receptores  $\alpha$ . Después de su administración pueden elevar la presión sanguínea, producir vasoconstricción coronaria e insuficiencia vascular y hasta gangrena de las extremidades.

#### **ERGOTAMINA**

Ejerce su efecto vasoconstrictor en la pared vascular. Se administra por vía subcutánea, intramuscular o sublingual. Se contraindica en casos de enfermedad coronaria, cerebral o de las arterias periféricas; en preñez, hipertensión o disfunción hepática o renal.

#### **ERGOMETRINA**

Estimula la actividad uterina y es de efecto inmediato por vía intravenosa. Dosis pequeñas de 0.1 a 0.4 mg son útiles para evitar hemorragias uterinas después del parto o en abortos. Su efecto dura hasta tres horas. Se metaboliza en el hígado.

DOSIS: Grandes especies 1 a 3 mg; en perras, 0.2 a 0.5 mg; y en gatas, 0.7 a 0.2mg. No debe usarse en animales preñados.

### **METISERGIDA**

Es un antagonista específico de la serotonina. Derivado ergótico bloqueante de los receptores 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina. Se ha empleado en el tratamiento del síndrome carcinoide y en la prevención de la migraña.

### **CLOROPROMAZINA**

Posee propiedades bloqueadoras moderadas de los receptores adrenérgicos.

Impiden o evitan que los órganos efectores respondan a la adrenalina, a la noradrenalina y a otras aminas simpatomiméticas, ya sea que sean liberadas normalmente por el organismo animal o tengan origen exógeno. Es más fácil antagonizar el efecto de las catecolaminas circulantes que los efectos de estimulación simpatoadrenal. Los medicamentos actúan al competir con las catecolaminas por los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  del órgano efector sin lesionar o alterar la producción o liberación de las catecolaminas naturales. Todos los bloqueadores de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  producen vasodilatación periférica sin bloquear los efectos metabólicos de la adrenalina ni su acción central, pero sí producen constricción pupilar. Se usan principalmente en la investigación científica y en el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma, en la enfermedad de Raynaud y en la oclusión vascular arteriosclerótica. También sirven para tratar el glaucoma y contrarrestar los efectos de los alcaloides del cornezuelo de centeno, así como para tratar migraña.

### **METARAMINOL**

Produce un efecto directo e indirecto sobre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Aumenta el trabajo cardíaco y la resistencia periférica. Estos efectos farmacológicos elevan en forma sostenida la presión sanguínea al aumentar el flujo coronario, pero pueden disminuir el flujo sanguíneo renal, sobre todo cuando se usa continuamente el metaraminol. Se aplica por vías subcutánea, intramuscular o intravenosa. Es útil en casos de hipotensión por anestesia raquídea y como tratamiento en caso de sobredosis por bloqueadores ganglionares. Dosis de 1.5 a 5 mg por vía intravenosa produce un efecto máximo en tres minutos, con una duración media de 20 a 25 minutos. Es importante usarla con mucha precaución en caso de hipertensión, isquemia cardíaca o tirotoxicosis. Y cuando se aplica se debe diluir y administrar por venoclisis lenta. Cuando se aplica por vía intramuscular produce un efecto en 15 minutos y persiste durante una hora y media.

### **MEDICAMENTOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS $\beta$**

Se clasifican en dos: a) por su capacidad de bloquear los efectos de la adrenalina, como el propranolol; b) los que específicamente afectan a los receptores  $\beta_1$ , como los del corazón; y con menor efecto sobre los bronquios y los vasos sanguíneos, por ejemplo el practolol.

### **PROPRANOLOL**

Es un antagonista que compite con la adrenalina por los receptores  $\beta_1$ . En estudios recientes se observa que es un agonista inverso de los receptores  $\beta$ . Su acción

farmacológica puede ser abolida al aumentar la concentración de adrenalina (agonista) en el receptor. El propanolol no afecta las funciones del corazón del animal inactivo, pero en un animal activo produce bradicardia, disminuye en gran medida la fuerza de contracción y el trabajo cardiaco. Sucede esto porque el propanolol evita que las catecolaminas ejerzan sus efectos inotrópico y cronotrópico positivos.

Esta propiedad de bloquear los receptores  $\beta$  puede dar lugar a broncoconstricción y por esto el propanolol es lesivo en aquellos pacientes que sufren de asma bronquial, bronquitis crónica o insuficiencia respiratoria. El propanolol potencia el efecto hipoglicémico de la insulina y de los medicamentos hipoglicémicos. Evita también la disminución de los eosinófilos circulantes inducida por la adrenalina. El propanolol es también un poderoso anestésico local. Se aplica por vía bucal e intravenosa. Se metaboliza en el hígado. El autor ha observado que cuando se aplica por vía oral en el cerdo puede en un momento dado reducir los efectos del estrés por transporte, ayudando a que la pérdida de kilos por canal al sacrificio tenga las posibilidades de reducirse<sup>21</sup>.

USOS: En el perro, para tratar la taquicardia supraventricular inducida con digitálicos. Para la taquicardia supraventricular de origen no cardiaco se administran dosis tales de 10 a 40 mg cada ocho horas o cada dos a cuatro horas, según la respuesta del paciente y de la especie animal.

## **MEDICAMENTOS BLOQUEADORES ADRENERGICOS NERVIOSOS POSGANGLIONARES**

Este grupo de medicamentos inhiben de modo selectivo al sistema nervioso simpático al impedir el funcionamiento de los nervios simpaticoadrenérgicos posganglionares. Su uso en terapéutica es de importancia para abatir estados de hipertensión.

### **BRETILIO**

Inhibe la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas y bloquea la reasimilación de la noradrenalina. Posee propiedades de anestésico local. No inhibe la liberación de catecolaminas por la glándula suprarrenal y puede aumentar la liberación de respuesta a catecolaminas circulantes en los efectores adrenérgicos. La fuerte ionización del bretilio impide su libre absorción por vía bucal. El organismo animal desarrolla tolerancia rápida a los efectos antihipertensores del bretilio, se observa como efecto secundario indeseable la presencia de dolor en la glándula parótida.

### **GUANETIDINA**

Produce un efecto de dos maneras: 1) inhibe la liberación y reasimilación de la noradrenalina, y 2) en dosis elevadas agota las reservas de noradrenalina de la mayoría de los tejidos orgánicos. Por esto se observa primero una respuesta presora transitoria. La depleción de noradrenalina producida por la guanetidina provoca hipersensibilidad en los receptores adrenérgicos, los cuales responden fácilmente a catecolaminas circulantes exógenas. La guanetidina también suprime la formación y la liberación de las hormonas de la glándula pituitaria anterior, asimismo puede provocar retención de agua y disminución en la glucosa sanguínea.

Se absorbe poco por vía bucal, y la que se absorbe produce un efecto por más de 24 horas. No cruza la barrera hematoencefálica. Se debe administrar con precaución en presencia de insuficiencia renal y úlcera péptica. Los efectos farmacológicos de la guanetidina son antagonizados por los inhibidores de las monoaminoxidasas,, los antidepresores tricíclicos y la anfetamina. Pero sus efectos hipertensores son potenciados por el alcohol, los agentes anestésicos y los diuréticos derivados de la tiazida.

### **BETANIDINA**

Su mecanismo de acción y sus efectos farmacológicos son similares a los de la guanetidina. Se absorbe de inmediato por vía bucal y produce rápidamente su efecto lo que la hace útil en las crisis hipertensoras de emergencia.

### **DEBRISOQUINA**

De acción similar al bretilio inhibe la liberación de noradrenalina en las fibras adrenérgicas posganglionares sin afectar a las reservas periféricas, excepto en dosis muy elevadas. Se absorbe por vía bucal y dura unas 12 horas.

### **GUANOXAN Y GUANOCLOR**

Ejercen varias acciones: 1) Bloquean las neuronas adrenérgicas. 2) Producen depleción central de aminas. 3) La depleción periférica de aminas también ocurre en la médula suprarrenal, y 4) Bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha$ .

Su uso es poco confiable por los efectos colaterales que provoca.

### **RESERPINA**

Alcaloide derivado de la Rauwolfia serpentina. Produce su efecto al agotar las reservas de catecolaminas y serotonina sobre todo en cerebro, corazón, vasos sanguíneos y médula adrenal. Esto inhibe la actividad adrenérgica periférica. La reserpina también evita la reasimilación de catecolaminas circulantes o exógenas.

### **MEDICAMENTOS COLINÉRGICOS**

Los tejidos inervados por nervios colinérgicos aumentan su actividad al administrar acetilcolina o uno de sus derivados, como metacolina, betacolina y carbacol. También se puede producir el mismo efecto con pilocarpina, nicotina, muscarina y lobelina. Otra manera de estimular los órganos efectores colinérgicos consiste en inhibir la enzima colinesterasa y evitar que destruya la acetilcolina. Entre estos anticolinesterásicos se puede mencionar fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, edrofonio y los compuestos organofosforados.

Por conveniencia la acción de la acetilcolina se ha dividido en dos grupos:

\* Grupo colinérgico de acción nicotínica: Provoca la estimulación de todos los ganglios autónomos y la unión neuromuscular.

\* Grupo colinérgico de acción muscarínica: Se produce en las terminaciones nerviosas colinérgicas posganglionares (incluye todas las terminaciones parasimpáticas y las simpáticas que inervan a las glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos).

**EFFECTO NICOTINICO:** Sobre el sistema cardiovascular: la estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal provoca una descarga de adrenalina y noradrenalina y origina vasoconstricción, taquicardia e hipertensión. Sobre el tubo digestivo: por estimulación de los ganglios parasimpáticos, aumenta el tono y la peristalsis.

Sobre glándulas: produce estimulación de las secreciones salival y bronquial.

Sobre el sistema nervioso central: la estimulación central producida provoca temor y convulsiones cuando se usan dosis elevadas que inducen a la vez la liberación de la hormona antidiurética.

**EFFECTO MUSCARINICO:** Sobre el sistema cardiovascular: se produce vasodilatación y bradicardia, lo que disminuye la presión arterial.

Sobre el tubo digestivo: la estimulación del músculo liso aumenta el tono y la motilidad de intestino, vesícula biliar y conductos biliares.

Sobre las glándulas: se estimula la secreción salival, gástrica, pancreática, intestinal y bronquial. Se estimula además al músculo liso de los bronquios del útero y de la vejiga urinaria.

Recuérdese que los efectos muscarínicos provocan constricción pupilar y parálisis de acomodación.

### **ACETILCOLINA**

Este neurotransmisor natural, cuya fisiología fue discutida al estudiar las secreciones del Sistema Nervioso Autónomo, es una sustancia natural muy estable en solución ácida, pero inestable en solución alcalina.

La acetilcolina liberada por las terminales colinérgicas o administrada por vía intravenosa se destruye con rapidez por las colinesterasas específicas haciéndola poco útil desde el punto de vista terapéutico. La cantidad de acetilcolina que se puede proporcionar a un animal experimental por vía intravenosa, sin causarle efectos deletéreos, o para producirle un efecto nicotínico son muy grandes y, en ocasiones, poco notorios. El gato es el único animal en el que se puede demostrar en forma experimental el efecto muscarínico y nicotínico de la acetilcolina. Si el animal es atropinado, la acetilcolina natural debe inyectarse a dosis cientos de veces mayores, para producir un efecto notable. Su uso está dirigido hacia la docencia y la investigación donde se puede valorar su efecto biológico, pero en terapéutica no se utiliza.

### **METACOLINA (acetilbetametilcolina)**

Este medicamento posee la actividad muscarínica de la acetilcolina, pero sus efectos nicotínicos son muy leves. Su acción sobre el aparato cardiovascular es la más notoria, produciendo bradicardia y vasodilatación periférica.

Esta acción puede provocar arritmias y, sobre todo bloqueo cardiaco y fibrilación auricular. Asimismo produce liberación de catecolaminas del tejido cromafínico, lo que la hace útil como coadyuvante en el diagnóstico de un feocromocitoma. También es útil en el diagnóstico de la intoxicación con atropina. Su uso en la actualidad es muy limitado.

### **CARBACOL**

Su nombre químico es carbaminoilcolina, por su estructura no es destruido por las colinesterasas. Su acción colinérgica es muy poderosa y produce efectos muscarínicos y nicotínicos, predominando los primeros. Origina un efecto colinérgico muy intenso y de larga duración, como la vasodilatación con aumento del flujo sanguíneo en la piel, lo que explica la sensación de dolor. También causa aumento en la secreción de saliva, sudor, lágrimas y moco, asimismo estimulan los órganos ricos en músculo liso; en especial el tubo digestivo, los uréteres y la vejiga. Los efectos en el G. I. y en el aparato urinario producen dolor abdominal, diarrea y un deseo persistente de orinar. El uso terapéutico del carbacol es muy limitado y, a la fecha, en nuestro país no existe una presentación comercial. Se ha utilizado para el tratamiento de cólico en el caballo, lo cual está contraindicado. De hecho, la posibilidad de que cause efectos nicotínicos por sobredosis, permite recomendar que se elimine del armamentario terapéutico.

Se uso como midriático, Es posible útil en casos de atonía GI y uterina

### **BETANECOL**

Su nombre químico es carbamato de betametilcolina, sus efectos son muscarínicos de larga duración sin provocar efectos nicotínicos. Su acción prolongada se debe a que no es atacado por las colinesterasas. Se utiliza en los casos de atonías urinaria y gastrointestinal, que pueden presentarse después de intervenciones quirúrgicas prolongadas en las que se utilizan anestésicos muy prolongados. En el perro se puede

administrar por vía subcutánea, administrando de 1 a 5 mg cada ocho horas; en el gato 1 mg dos veces al día por la misma vía.

### **PILOCARPINA**

Es un alcaloide líquido obtenido de las hojas de árboles y arbustos del género *Pilocarpus*. Se le ha utilizado como diaforético y sialogogo con el fin de disminuir la presencia de edemas. Su uso en veterinaria no tiene nada que ver con su capacidad de estimulación muscarínica, la cual es antagonista a la atropina. En la actualidad, se le incluye en mezclas galénicas ruminatorias.

NO en caballo.

Se usa para inducir miosis y para disminuir la presión intraocular en el glaucoma.

### **MUSCARINA**

Este es un alcaloide que contiene amonio cuaternario, su uso sirvió para identificar los receptores colinérgicos ahora llamados muscarínicos. Hoy en día sólo se considera como constituyente natural de los hongos alucinantes. No tiene aplicaciones clínicas.

### **ARECOLINA**

Se ha empleado como sialogogo y como coadyuvante de la digestión, ya que estimula la porción muscarínica del sistema nervioso autónomo. En México se utiliza para el tratamiento de los cólicos del caballo, acción que debe terminar porque puede provocar resultados mortales. El medicamento debe descartarse.

### **NICOTINA**

Este fármaco, al igual que la muscarina, es útil para identificar los receptores nicotínicos y muscarínicos del sistema nervioso autónomo. Su efecto es bifásico; es decir, en pequeñas dosis estimula y en grandes cantidades bloquea los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Su uso clínico es muy limitado, pero algunos medicamentos pueden reproducir sus efectos farmacológicos. La nicotina al estimular los ganglios simpáticos produce vasoconstricción general, la cual se intensifica con adrenalina proveniente de la médula adrenal. Asimismo, también estimula los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos, varios centros hipotalámicos, y la liberación de la hormona antidiurética; además, incita y después paraliza los centros respiratorio y del vómito.

### **LOBELINA**

Alcaloide colinérgico que ya no se usa clínicamente.

### **ANTICOLINESTERICOS: INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA**

La sustancia natural que estimula los diferentes efectores colinérgicos del organismo es la acetilcolina, su acción termina cuando es atacada por la enzima colinesterasa presente en las terminaciones colinérgicas y en los eritrocitos; mientras que en el plasma reside la enzima pseudocolinesterasa. Existen medicamentos que inactivan las enzimas colinesterasas, llamados anticolinesterásicos. Al inactivar la enzima colinesterasa se prolonga la acción biológica de la acetilcolina, extendiendo sus efectos estimulantes sobre los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos.

### **NEOSTIGMINA**

Este medicamento inactiva la enzima colinesterasa al unirse al sitio esterásico, formando el dietilcarbamoil inactivado, en su molécula tiene un cuaternario de amonio. Su acción es más eficaz en el intestino, la vejiga urinaria y sobre el músculo esquelético. Cuando se

administra por vía bucal su acción dura hasta seis horas, y por la vía intramuscular hasta cuatro horas. Tiene un efecto directo sobre la sinapsis neuromuscular. Se utiliza en todas las especies para el tratamiento de la miastenia gravis. En el caballo se observó que después de haber sido medicado con antiparasitarios, vitamínicos, etc., presentaba emaciación de los músculos ancóneos (especialmente del lado izquierdo); situación que se resolvió con el uso de neostigmina parenteral, evitando la sobredosis, ya que puede precipitar un bloqueo muscular depolarizante.

Los animales que se recuperan de la anestesia general, en ocasiones presentan íleo paralítico y atonía vesical, observándose estreñimiento o ausencia de la micción. En estos casos el medicamento es útil, pero su acción es muy prolongada.

Cuando se aplica en el ojo, la miosis resultante puede durar de 12 a 36 horas. La neostigmina se absorbe poco por la vía bucal, por lo que se prefiere la parenteral. Cuando se administra por esta última se utiliza la sal metil sulfato, y por vía bucal se utiliza la sal bromuro.

El efecto del curare es puesto en reversa por la neostigmina, útil en el íleo paralítico posoperatorio, en la atonía de la vejiga urinaria y en condiciones parecidas a la Miastenia Gravis.

#### Dosis

**PERROS:** En miastenia gravis: 0.04 mg/kg IM q6h. Como ayuda en el diagnóstico de miastenia gravis: 0.05 mg/kg IM si mejora en 15 a 30 minutos el diagnóstico es positivo, es útil premedicar con atropina. En el tratamiento de sobre dosis por curare: 0.001 mg/kg SC, seguido de atropina IV

0.04 mg/kg.

#### GATOS:

Para el tratamiento de la miastenia gravis: 0.04 mg/kg IM q6h PO. En presencia de regurgitación activa

**BOVINOS:** 1 mg/50 kgs SC; repetir como necesario

**EQUINOS:** 1 mg/50 kgs SC; repetir como necesario. Para el tratamiento del íleo paralítico del colon mayor: 2 – 4 mg SC C2hs. Se puede usar después de la corrección del desplazamiento del intestino grueso; y descontinuarlos cuando la motilidad GI se regresa a la normal. Puede provocar un aumento de la secreción GI, y afectar a cualquier enfermedad presente en el intestino delgado, No promueve contracciones progresivas en el intestino delgado. 0.02 mg/kg SC; con una duración de 15 a 30 minutos, sin promover la motilidad propulsiva del yeyuno y puede retardar el tiempo de vaciado gástrico. 0.44 mg/kg, comp 2 mg de dosis total para un caballo de 450 kg SC o IV; repetible cada 1/2 a 2 horas. Si no es efectivo sin problemas adversos, la dosis se puede aumentar con incrementos de 2 mgs hasta 10 mg. Para el íleo condistensión colónica extensa en potrillos, como causa de una infección secundaria por *C. perfringens* type C: 1 – 2 mg (2 mg para potrillos de más de 125 kg SC, SC, 2 – 3 dosis con intervalos de 1 – hora como sea necesario.

### **PIRIDOSTIGMINA**

Es un compuesto cuaternario con una duración de hasta 6 hs. PO se usa para el tratamiento de la miastenia gravis.

Posee sólo 25% de la potencia anti ChE de la neostigmina en la unión neuromuscular; por su acción sobre la placa neuromuscular se considera el mejor fármaco para el tratamiento de la miastenia.

### **FISOSTIGMINA**

Es el anticolinesterásico más antiguo del grupo, es un carbamato, se combina con el sitio esterásico de la enzima. Produce grandes efectos sobre el intestino con menos acción

sobre el músculo esquelético. Penetra fácilmente las estructuras oculares con una duración de seis a doce horas. En su composición química hay una amina terciaria, que le permite llegar al sistema nervioso central con facilidad y, cuando se administra en dosis excesivas, produce efectos de sobrestimulación nicotínica que pueden ser mortales cuando afectan la función respiratoria.

En veterinaria su uso clínico es limitado, se usa en el bovino (que es la especie más resistente) para promover la función ruminal simple.

En animales preñados produce peristalsis muy intensa, que puede ocasionar la expulsión prematura del producto.

#### DÓSIS

PERROS Y GATOS: 0.02 mg/kg C 12 hs IV

### **DISTIGMINA**

Su efecto anticolinesterásico es más prolongado que el de la neostigmina y la piridostigmina. Es de larga duración lo que puede causar una crisis colinérgica. No se ha empleado en veterinaria.

En estudios recientes se observa que puede ser clínicamente útil en la función deficiente urinario del detrusor DOI: 10.1007/s11255-004-0847-8

### **EDROFONIO**

Compuesto de amonio cuaternario cuya acción anticolinesterásica se ejerce sólo a nivel de la placa neuromuscular. Su efecto es de poca duración (cinco minutos) cuando se utiliza en dosis baja; pero en dosis elevadas sus efectos pueden ser muy prolongados (una a dos horas). Se utiliza para detener la parálisis neuromuscular producida por la tubocurarina o por medicamentos similares. Útil para el diagnóstico de la miastenia gravis. Es de corta duración, 10 a 15 minutos

### **ECOTIOPATO**

Este fármaco es un cuaternario de amonio y también es un organofosfato, se utiliza por vía tópica en el ojo con una duración de hasta siete horas. Produce una miosis muy intensa y, además, una contracción muy fuerte del cuerpo ciliar. Se utiliza para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. En veterinaria no se ha utilizado lo suficiente en la práctica clínica diaria.

### **DECAMERIO**

Es un cuaternario de amonio que posee una absorción excelente cuando se aplica en forma tópica en el ojo.

### **TACRINE**

Conocido como romotal, es una tetrahidroaminocrina que posee efectos anticolinesterásicos a nivel del sistema nervioso central, lo cual se aprovecha por antagonizar los efectos de inhibición colinérgica producidos por drogas de acción depresora central (p. ej. la morfina y los barbitúricos). Su acción anticolinesterásica también es útil a nivel nervioso periférico; promoviendo la viabilidad de la acetilcolina, aumentando su concentración para desplazar medicamentos que compiten por el receptor colinérgico en la placa neuromuscular.



## **MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS**

Se dividen en tres grupos:

1. Anticolinérgicos que se oponen al efecto de la acetilcolina en las terminaciones colinérgicas posganglionares parasimpáticas (MUSCARINICAS).
2. Medicamentos bloqueadores ganglionares.
3. Medicamentos bloqueadores neuromusculares.

Bloquean los efectos de la acetilcolina en las terminaciones posganglionares colinérgicas, y efecto directo vasodilatador de la acetilcolina, tanto en los vasos sanguíneos como en el sistema nervioso central. Bloquean los efectos muscarínicos de la acetilcolina. La acción de algunos es de ligero bloqueo ganglionar, pero ninguno de estos anticolinérgicos afecta a la unión neuromuscular.

## **ATROPINA**

Es una mezcla racémica de D y L hiosciamina. La forma L es mucho más potente que la D. Sin embargo la estabilidad de la atropina la hace ser preferida para su uso terapéutico. Produce un efecto al competir por los mismos receptores de la acetilcolina; los ocupa y evita con eficacia que la acetilcolina produzca su acción normal. Puede afirmarse que produce un efecto de inhibición periférica colinérgica, la cual puede ser antagonizada si se aumenta la cantidad de acetilcolina se encuentra presente en los receptores. Esto se puede lograr con anticolinesterásicos.

**EFFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR:** Inhibe el vago y reduce el tono vagal al provocar por este hecho un aumento de la frecuencia cardiaca y mejorar la conducción en el haz de His. La estimulación transitoria del núcleo dorsal del vago puede en primera instancia producir bradicardia. Este fenómeno es especialmente notorio cuando se administran dosis pequeñas de atropina. Una dosis terapéutica de atropina puede aumentar la frecuencia cardiaca del animal adulto, pero no la del animal joven, y tampoco del animal viejo. La atropina no afecta a los vasos sanguíneos periféricos, excepto cuando se administran dosis tóxicas, en cuyo caso se produce vasodilatación. La atropina no afecta a la presión sanguínea, a menos que se encuentre presente una hipotensión por bradicardia previa, por ejemplo, después de un infarto al miocardio, donde la atropina puede hacer que la presión arterial regrese a sus niveles normales.

**EFFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO:** La atropina reduce la secreción de las vías respiratorias y tiende a producir relajación de los músculos lisos de los bronquios y de los bronquiolos.

**EFFECTOS SOBRE EL INTESTINO:** La atropina relaja al músculo liso, lo cual provoca reducción del tono y de la motilidad. Disminuye el volumen del jugo gástrico y su contenido ácido total sin cambiar el contenido de iones hidrógeno, y por tanto sin cambiar el pH.

**EFFECTOS SOBRE EL OJO:** Produce midriasis y se contraindica su uso en presencia de glaucoma. El uso de la atropina no provoca aumento en la presión intraocular en sujetos normales. Sin embargo, el sistema óptico queda fijo para visión hacia el infinito, y los reflejos pupilares tardan hasta dos semanas en volver a la normalidad. Los efectos de la atropina sobre el ojo pueden ser antagonizados con pilocarpina o fisostigmina. El efecto midriático de la atropina se produce por cualquier vía que se administre es decir, bucal, parenteral o tópica.

**EFFECTOS SOBRE LAS GLANDULAS EXOCRINAS:** Disminuye todas las secreciones excepto la láctea. Donde más se evidencia el efecto es en la secreción salival, pues reseca en gran medida la boca.

**EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** Produce estimulación cerebral, lo que da lugar a malestar, insomnio y excitación, sobre todo con dosis elevadas. La hipertermia que provoca puede en un momento dado ser peligrosa si se tiene en cuenta

que inhibe la sudoración, lo cual puede inclusive ser fatal, sobre todo en climas tropicales. Disminuye el tono del músculo liso del conducto urinario y puede dar lugar a retención urinaria. La atropina no se absorbe por la piel y la conjuntiva, y si se absorbe lo hace en pequeñas cantidades. Se absorbe rápido por la vía bucal. Puede ser administrada por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa. El medicamento es destruido por hidrólisis a nivel hepático, y cierta cantidad es excretada como tal en la orina. Se puede producir tolerancia a la atropina. Cruza la barrera fetal.

**USOS DE LA ATROPINA:** Se usó como antiespasmódico o espasmolítico. Suele usarse como premedicación a la anestesia general, sobre todo cuando se usan anestésicos volátiles con la finalidad de disminuir las secreciones de las vías respiratorias y prevenir el choque vagal. Su capacidad midriática la hace útil en el examen de fondo de ojo y combinada con mióticos en el tratamiento de las adhesiones entre el iris y el cristalino.

**DOSIS:** En el perro varía entre 0.08 y 0.1 mg/kg por vía subcutánea.

En rumiantes: 0.04 a 0.038 mg/kg.

En caballos: 5 miligramos. Usar siempre como medicación previa al uso de la succinilcolina.

### **HIOSCINA (escopolamina)**

Es química y farmacológicamente similar a la atropina; sin embargo produce más efectos en el sistema nervioso central, como mareo y euforia. Puede ser útil en problemas de mareo por movimiento, y es muy eficiente como premedicación a la anestesia. Se puede administrar por vía bucal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

### **BUTILBROMURO DE HIOSCINA (buscopan)**

Además de ser un antimuscarínico, también bloquea los ganglios. Se absorbe poco por vía bucal. Es muy útil por vía parenteral para relajar el músculo liso del intestino o de la vejiga. Los radiólogos lo usan con más frecuencia por este motivo.

### **HOMATROPINA**

Se usa en solución al 2% para aplicación oftálmica y producir midriasis. La acción de este efecto midriático es de corta duración y más útil como medicamento de opción en el tratamiento de adherencias entre el iris y el cristalino. Sus efectos duran unos cuantos días y son fácilmente antagonizados por la fisostigmina.

### **DICICLOMINA**

Disminuye los espasmos en el músculo liso del intestino, del colédoco, uréteres y útero. Su efecto es de tipo no específico y directo sobre la musculatura lisa mencionada. No produce efectos atropínicos en las glándulas salivales, sudoríparas y gastrointestinales cuando se emplea en dosis terapéutica. Se usa como coadyuvante en el tratamiento de colon irritable, estreñimiento espástico, colitis espástica, colitis mucosa, píloro espástico y discinesia biliar.

### **TROPICAMIDA**

Antimuscarínico de uso específico para provocar midriasis y ciclopejía de corta duración (20 a 25 minutos), pero la recuperación total requiere cinco a seis horas. No se debe usar en pacientes de glaucoma.

### **CICLOPENTOLATO**

De aplicación tópica en solución al 0.5% para producir midriasis. Es de corta duración 4 a 6 hs..

### **EUCATROPINA**

Se usa sólo para producir midriasis. Tiene poco o ningún efecto sobre la acomodación.

### **PROPANTELINA**

Agente antimuscarínico cuaternario de amonio sintético. Se usa como antiespasmódico y antisecretor en pequeñas especies, en problemas como diarreas, colitis y en el síndrome de GI irritable. Útil PO para el tratamiento del detrusor hipereflejo o de incontinencia urinaria, indicado en PO durante las bradicardias resultantes de efectos anticolinérgicos. En equinos IV para disminuir la peristalsis del colon como ayuda durante la palpación rectal y procedimientos quirúrgicos rectales como las fistulas rectovaginales después del parto.

Se absorbe poco PO.

#### **DOSIS**

##### **PERROS:**

En hipereflexia del detrusor, incontinencia urgente:

0.2 mg/kg PO C6 – 8hs; aumentar dosis como necesario para controlar síntomas ó

7.5 – 30 mg (dosis total) PO una al día ó C8hs

Para taquicardia sinusal con bloque AV incompleto:

0.25 – 0.5 mg/kg PO C8 – 12hs

7.5 – 30 mg PO C8 – 12hs; la tolera bien pero la mejora es parcial o temporal

Para colitis, síndrome GI irritable, etc.

0.25 mg/kg PO 3 veces al día, por no más de 72 hs

0.5 mg/kg 2 ó 3 veces al día

Como anti emético antidiarreico:

0.25 mg/kg PO C8hs

##### **GATOS:**

Para hipereflexia del detrusor, incontinencia:

En dosis empírica 0.25 – 0.5 mg/kg PO C12 – 24hs.

5 – 7.5 mg (dosis total) PO una al día ó una cada 3 días

5 – 7.5 mg (dosis total) PO C8hs; 7.5 mg PO C72hs

En casos de bradicardia sinusal. Bloqueo incompleto del nodo sinusal:

Puede ser no efectivo

En casos de colitis crónica:

0.5 mg/kg dos a tres veces por día

Como anti emético antidiarreico:

0.25 mg/kg PO C8hs

##### **EQUINOS:**

Para reducir las contracciones rectales:

Durante el procedimiento de recolección de embriones: 0.04 mg/kg IV

Con la finalidad de inhibir la peristalsis 30 mg IV por hasta 2 hs en cirugía rectal

### **GLICOPIRROLATO**

Es un cuaternario de amonio sintético, usado en anestesia pero IV ó IM para el control de labradicardia sinusal, arresto sinoauricular y bloqueo AV incompleto. En gatos se puede emplear para controlar la salivación

### **AMINOPENTAMIDE**

Se utiliza en perros y gatos PO, IM ó SC para controlar espasmos viscerales agudos, piloro espasmo ó gastritis hipertrófica asociada con náusea, vómito y diarrea. Puede reducir la secreción ácida del estómago

## **BLOQUEADORES GANGLIONARES NICOTINICOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS**

Estas sustancias producen un bloqueo selectivo a nivel de los procesos de transmisión y excitación nerviosa de los ganglios autónomos, y se clasifican como sigue:

1. Compuestos cuaternarios de amonio, como el hexametonio y el pentolinio.
2. Aminas secundarias, como la mecamilamina.
3. Aminas terciarias, como el pempidine.

Todos compiten por los receptores colinérgicos en la membrana ganglionar postsináptica. Parece que la distancia entre los tomos de nitrógeno en las moléculas de estos compuestos es un factor que cumple una función muy importante en la eficacia de los compuestos cuaternarios de amonio. La distancia óptima entre los tomos de nitrógeno cuaternario parece ser de 5 a 6 átomos de carbono, lo que insinúa el tamaño estructural del receptor colinérgico afectado. Es interesante hacer notar que la distancia entre los tomos de nitrógeno es de 10 tomos de carbono con el decametonio, despolarizante neuromuscular. Los compuestos de amonio cuaternario se ionizan fuertemente, por lo que se absorben muy poco a través de la mucosa entérica. Por tal razón no son activos por vía bucal pero sí por la parenteral, a través de la cual se logra una actividad farmacológica de confianza. Las aminas secundarias se absorben mejor, y las aminas terciarias, como la pempidina, se encuentran en cantidad suficientemente no ionizada al pH del intestino lo que permite su absorción satisfactoria después de su administración bucal.

Entre estos se listan los siguientes:

Hexamethonium, Pentolinium, Mecamylamine, Trimetaphan, Tubocurarine, Pempidine, Benzohexonium, Chlorisondamine, Pentamine

SU USO ES MUY POCO DOCUMENTADO Y SOLO MENCIONAREMOS UNOS POCOS

### **HEXAMETONIO**

Bloqueador ganglionar no depolarizante, bloqueador nicotínico antagonista en ganglios simpáticos y parasimpáticos

**EFFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR:** Produce reducción de la presión arterial, sobre todo en paciente que están hipertensos. Esta reducción se atribuye a una reducción de la resistencia periférica total por la vasodilatación resultante del bloqueo ganglionar. En pacientes con insuficiencia congestiva, la presión venosa central disminuye así como la resistencia periférica, lo que también hace útil al medicamento en insuficiencia cardiaca hipertensiva. Por lo general, aumenta el flujo sanguíneo en la piel y en las extremidades y en la cara se observa hipertermia. También reduce el flujo en el lecho esplánico. El bloqueo de los ganglios autónomos que produce el hexametonio también provoca boca seca, retardo en el vaciado gástrico, disminución en la acidez y en el volumen de las secreciones gástricas, ileo paralítico, midriasis, inhibición de la secreción lacrimal, pérdida de la capacidad de acomodación del ojo, abolición de la sudación, inhibición de la secreción de la médula suprarrenal, impotencia y retención urinaria.

### **PARASIMPATOMIMETICOS DE ACCION INDIRECTA IRREVERSIBLE**

Estos medicamentos son utilizados en la agricultura como pesticidas o insecticidas; también como armas de guerra y antiparasitarios. Su importancia aumenta día a día por su extenso uso. Su acción farmacológica se debe a que químicamente son fosfatos, razón por la cual su acción colinesterásica normal se reinicia sólo hasta que el organismo animal fabrique colinesterasa nueva, lo cual puede tardar hasta ocho meses,

según la especie animal afectada, la lista de anticolinesterásicos irreversibles es muy extensa, por lo que sólo se mencionarán los más importantes.

### **DIISOPROPIL FOSFORO FLUORIDATO (DFP)**

Es el más conocido y más estudiado. Produce un efecto por alquilfosforilación de la enzima colinesterasa y otras esterasas. Posee una excelente solubilidad en lípidos, lo que le permite penetrar rápidamente hasta el sistema nervioso central y ejercer su efecto.

### **TABUN, SARIN Y SOMAN**

Estas son las sustancias sintéticas más tóxicas hasta ahora conocidas; en dosis de microgramos, pueden causar la muerte a los animales de laboratorio.

### **PARATION**

Se emplea como insecticida. En México se le llama folidol. Se transforma en el hígado en parooxon, que es el metabolito activo. Este compuesto ha causado muchas muertes en el hombre y en los animales domésticos.

### **MALATION**

Se usa como insecticida porque tiene la ventaja de que los mamíferos y las aves lo transforman con mayor rapidez que los insectos; permitiendo selectividad en su uso. Pero aun así pueden causar envenenamientos graves si no se maneja con precaución.

## **INTOXICACION POR FOSFORADOS Y SU TRATAMIENTO**

En la intoxicación por fosforados se utilizan los medicamentos llamados reactivadores de la acetilcolinesterasa. Este grupo de medicamentos es muy importante porque representa la única medida farmacológica considerable en la intoxicación por fosforados. Cuando los anticolinesterásicos fosforados producen su efecto, ya sea de modo accidental o directo, provocan una estimulación colinérgica general.

Los efectos de la intoxicación se manifiestan en el sistema nervioso autónomo, en los músculos esqueléticos y en el sistema nervioso central. Los efectos sobre el primero son náusea, espasmo, diarrea, tenesmo, miosis, espasmo ciliar, sudación, salivación, lagrimeo, rinorrea, constricción bronquial hipersecreción bronquial, disnea, silbidos respiratorios e hipertensión terminal con pulso lento.

En el músculo esquelético se observan fasciculaciones y debilidad generalizadas. En el sistema nervioso central humano se producen sueños, pesadillas, vértigo, inquietud, temor, cansancio, ataxia, temblores, parestesias, convulsiones, coma y paro respiratorio central. Estos síntomas son similares en los animales.

En los animales domésticos algunas personas confunden estos síntomas con los de la rabia. Se puede tratar la intoxicación aguda por fosforados si la dosis del tóxico lo permite, porque con dosis masivas el animal sucumbe en pocos minutos. Cuando la dosis es baja, los animales presentan los síntomas mencionados, entre los cuales predominan el estupor con salivación marcada, desorientación y convulsiones generalizadas, sobre todo en el perro.

En este momento, además de prever facilidades para respiración artificial, se administra atropina por vía intramuscular o intravenosa, en dosis total de 5 a 10 mg en perros de acuerdo al tamaño. En especies mayores se aplican de 10 a 20 mg. Se repite la dosis tantas veces como sea necesario al aparecer la sintomatología colinérgica muscarínica. Como la colinesterasa es inactivada por el fosforado, hay dos opciones para restablecer su actividad. La primera es utilizar un medicamento que la desenganche del fosforado y la deje libre y activa.

Entre estos medicamentos se encuentran la pralidoxina (2-PAM; cloruro de piridil-2-aldoxina; Protopam) que reacciona con el fósforo y rompe su unión con la enzima, con lo que se restablece su función. La eficacia de la pralidoxina depende del fosforado causante de la intoxicación y del tiempo transcurrido desde la exposición. Es muy activo después de la intoxicación con paratión, pero inactivado después de la octametil pirofosforamida (OMPA).

Si ya transcurrió mucho tiempo después del contacto con el tóxico, la pralidoxina no sirve porque la colinesterasa fosforilada se envejece y se reactiva con dificultad. Es útil cuando se administra dentro de las primeras 24 horas después del envenenamiento, y no tiene utilidad terapéutica cuando se aplica después de 36 a 48 horas de la exposición.

Como en nuestro país no se encuentra en el mercado farmacéutico, en la experiencia práctica el autor ha recurrido a la segunda opción: una o varias transfusiones de sangre entera fresca, es decir, de donador a intoxicados, para proveerlo de la colinesterasa que necesita.

En perros de razas pequeñas, una y hasta tres transfusiones de 10 mililitros de sangre y en razas grandes cantidades de 50 mililitros por transfusión. En grandes especies, hasta tres litros por transfusión han sido útiles. Este tratamiento se acompaña de terapia electrolítica y atropina.

## LITERATURA CITADA

- 1.- Bataglia, P., Cabrera, O.H., Domyas, A., Ferreño, A.M., Arbues, F.G., Holman, L., Luque, J., Masuda, I., Sturba, D., Viglione, C. y Ortiz, J.C.: Estudio Comparativo del Efecto Hipotensor del Propranolol y Penbutolol en Pacientes Ambulatorios. Prensa Méd. Argent., 73(2): 541 (1986).
- 2.- Barcroft, H., Swan, H.S.C.: Sympathetic control of human blood vessels. Baltimore, Williams & Wilkins, 1953.
- 3.- Bennet, H.R.: Autonomic neuromuscular transmission. Cambridge, Cambridge University Press, 1972.
- 4.- Blair, D.A., Glover, W.E., Greenfield, A.D.M., Roddie, I.C. Excitation of cholinergic vasodilator nerves to human skeletal muscles during emotional stress. J. Physiol. (Lond) 148:633-647, 1959.
- 5.- Bowman, W.C., Rand, M.J.: Farmacología. Capítulo 9: Sistema nervioso autónomo, transmisión neuroquímica y músculo liso. pp. 9.1-9.31 2a. edición. Ed. Interamericana. Mexico, 1984.
- 6.- Burnstock, G.: The changing face of autonomic neurotransmission. Acta Physiol. Scand. 126:67-91, 1986.
- 7.- Cannon, W.B., Rosenbluth, A. The supersensitivity of denervated structures. New York, Macmillan, 1949.
- 8.- Carola, R., Harley, J.P, Noback, Ch. R.: Human Anatomy and Physiology. Chapter: The action of nerve cells. pp. 305-334. Ed. Mc Graw-Hill. United of States of America, 1990.
- 9.- Cook, R.W.: Diagnosis and Grading of Hereditary Recurrent Laryngeal Neuropathy in the Horse. Equine Veterinary Science 8(6): 432-455 (1988).
- 10.- Crossland, J.: Lewis's Pharmacology. Chapter: Some aspects of the physiology of the nervous system. pp. 155-169. Fifth edition. Ed. Churchill Livingstone. Great Britain 1980
- 11.- Charteris H.: Rare condition in a rottweiler. The Veterinary Record, 24(31): 679 (1988).
- 12.- Dahlstrom, A. Observations on the accumulation of noradrenaline in the proximal and distal parts of peripheral adrenergic nerves after compression. J. Anat. (Lond.) 99:677-689, 1965.
- 13.- Diliberto, A.P., Jeffs, A.R. and Cubeddu, X.L.: Effects of Low Extracellular Chloride on Dopamine Release and the Dopamine Transporter. J. of Pharmacology. 248(2): 644-653 (1989).
- 14.- Dean, W.P., O'brien, P.D., Turk, M.A.M. and Bojrab, J.M.: Silicone Elastomer Sling for Fecal Incontinence in Dogs. Veterinary Surgery, 17(6): 304-310 (1988).
- 15.- Eckert, R.: Fisiología Animal: Mecanismos y adaptación. Capítulo: Sistema nervioso autónomo. 3a. edición. Ed. Interamericana. pp.226-229. España 1990.
- 16.- Emmelin, N.: Nervous control of salivary glands. Handbk. Physiol. Sec. 6, 2:595-632, 1967.
- 17.- Fleming, W.W. Supersensitivity in smooth muscle. Fed. Proc. 34:1969-1970, 1975.
- 18.- Furchgott, R.F.: Pharmacological characteristics of adrenergic receptors. Fed. Proc. 29:1352-1361, 1970.
- 19.- Galitzky, J., Lafontan, M., Paris, H. and Berlan, M.: Human Fat Cell Alpha-2 Adrenoceptors. II. Comparative Study of Partial and Full Agonist Binding Parameters Using (<sup>3</sup>H)UK-14,304. J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 249(3): 592-599 (1989).
- 20.- Galitzky, J., Mauriege, P. Berlan, M. and Lafontan, M.: Human Fat Cell Alpha-2 Adrenoceptors. I. Functional Exploration and Pharmacological Definition with Selected Alpha-2 Agonists and Antagonists. J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 249(2): 583-591 (1988).
- 21.- Gandarillas, C.O.S., Lugo, N.R., Paez, E.D. y Fuentes, H.V.O.: Evaluación del propranolol en la prevención de la pérdida de peso durante el transporte de cerdos de abasto. Vet. Mex. 20:47-50 (1989).
- 22.- Ganong, W.F.: Fisiología Médica. Capítulo: Sistema nervioso autónomo. 12a edición. Ed. El Manual Moderno. pp.191-197. México, 1988.
- 23.- García, R.J.: Neurobiología de la Memoria. Acta Médica 20(77-78): 38-48 (1984).
- 24.- Geffen, L.B., Livett, B. c.: Synaptic vesicles in sympathetic neurons. Physiol. Rev. 1(1):51:98-157, 1971.
- 25.- Hebb, C.: Biosynthesis of acetylcholine in nervous tissue. Physiol. Rev. 52:918-957, 1972.
- 26.- Hebb, C.O., Waites, G.M.H.: Choline acetylase in antero and retro-grade degeneration of cholinergic nerve. J. Physiol. 132:667-671, 1956.
- 27.- Hildebrand, S.V. and Arpin, D.: Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium administered to healthy horses anesthetized with halothane. Am. J. Vet. Res. 49(7): 1066-1071 (1988).
- 28.- Holliday, T.A., Nelson, H.M. and Williams, D.C.: Incidence of unilateral and bilateral brainstem auditory evoked response abnormalities in dalmatian dogs. J. of Veterinary 3(2): 136 (1989).
- 29.- Holman, M.E., Hirst, G.D.S.: Junctional transmission in smooth muscle and the autonomic nervous system. Handbk. Physiol. 1(1):417-461, 1977.
- 30.- Jagadeesh, G. and Deth, R.C.: Different Affinity States of Alpha-1 Adrenergic Receptors Defined by Agonists and Antagonists in Bovine Aorta Plasma Membranes. J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 243(2): 430-436 (1987).

- Fuentes Hernandez Victor Octavio. Farmacología Veterinaria. Comisión Editorial de la Universidad de Guadalajara. ISBN 970-27-0165-1 2020 EN ACTUALIZACIÓN CONTINUA
- 31.- Krnjevic, K.: Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. Physiol. Rev. 54:418-540, 1974.
  - 32.- Kuntz, A.: The Autonomic Nervous System. Philadelphia, Lea & Febiger, 1953.
  - 33.- Kern, J.T., Aromando, C.M., Erb, N.H.: Horner's syndrome in dogs and cats: 100 cases (1975-1985). JAVMA 193(3): 369-373 (1989).
  - 34.- Leff, P.: An Analysis of Amplifying and Potentiating Interactions between Agonists. J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 243(3): 1035-1041 (1987).
  - 35.- Madarame, H., Azuma, K., Nozuki, H., and Konno, S.: Pericormus associated with segmental aplasia of the cervical spinal cord in a Japanese Shorthorn. Comp. Path. 101: 227-230 (1989).
  - 36.- Matsui, K. and Sugano, S.: Species Differences in the Changes in Heart Rate and T-wave Amplitude after Autonomic Blockade in Thoroughbred Horses, Ponies, Cows, Pigs, Goats and Chickens. Jpn. J. Vet. Sci. 49(4): 637-644 (1987).
  - 37.- Montaña, L.M., Selman, M. y Hong, E.: Diferentes efectos de la adrenalina sobre el músculo liso traqueal de Erythrocebus patas: predominio de los receptores adrenérgicos alfa. Arch. Invest. Méd. 16: 169-174 (1984).
  - 38.- Ninomiya, J.G.: Fisiología Humana: Neurofisiología. Capítulo: Sistema Nervioso Autónomo pp. 391-431. Ed. El Manual Moderno. Mexico, 1991.
  - 39.- Patton, H.D., Chapter 34: The Autonomic Nervous System. In: Textbook of Physiology. Eds. Patton, H.D., Fuchs, A.F., Hile, B., Scher, A.M. y Steuner, R. pp. 737-758 Ed. W.B. Saunders Philadelphia (1989).
  - 40.- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P., y Dunlop, R.: Chapter 33, Autonomic Nervous System. p. 353-364. In: Physiology of small and large animals. Eds. Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. Ed. B.C. Decker (1991).
  - 41.- Sfitz, J.E.: Distribution of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors in myocytic regions and vasculature of feline myocardium. The American Physiological Society: 162-169 (1989).
  - 42.- Shell, L.G., Potthoff, A., Carithers, R., Katherman, A., Sauders, G.K., Wood, P.A., and Giger, Urs.: Neuronal-Visceral GM1 gangliosidosis in Portuguese water dogs. J. Vet. Int. Med. 3(1): 1-7 (1989).
  - 43.- Serthein, D., Ooms, L., Degryse, A., Coppens, P., Mottart, E. and Philippart, C.: Effets cardiovasculaires du R50970, une substance antisérotine, chez le cheval anesthésié à l'halothane. Ann. Méd. Vet. 133: 505-514 (1989).
  - 44.- Sisson, A.F., LeCouteur, R.A., Ingram, J.T.: Diagnosis of cauda equina abnormalities in dogs using electromyography, discography and epidurography. J. of Veterinary 3(2): 119 (1989).
  - 45.- Torres, V.M.: Comparación entre lidocaína-epinefrina e hipotensión controlada en cirugía nasal. Gac. Méd. Distr. Fed. Méx. 2(1): 3-8 (1985).
  - 46.- Upson, D.W.: Clinical Veterinary Pharmacology. Chapter: Autonomic Nervous System. 2nd edition. pp. 243-277. Veterinary Medicine Publishing Co. USA 1985.
  - 47.- Vander, A.J., Sherman, J.H., Luciano, D.S.: Human Physiology. Chapter: Neural control mechanisms. pp. 167-217 Fifth edition. Ed. Mc. Graw-Hill. USA, 1990.
  - 48.- Wilson, J.A.: Fundamentos de Fisiología Animal. Ed. Limusa. pp. 460-464. Mexico 1989.



## **CAP. 10 MEDICAMENTOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

### **ANESTESICOS, ANALGESICO Y TRANQUILIZANTES**

Fuentes, P.I., M.C.P. Esp. Anest.

A pesar de que muchos colegas del tercer mundo comentan que sus procedimientos anestésicos para la cirugía de su práctica clínica diaria se realizan con éxito utilizando solo pentobarbital, no justifica que se ignoren los métodos más modernos de anestesia que como médicos podemos utilizar para disminuir los riesgos de los pacientes.

El éxito de la anestesia reside en el profundo conocimiento de sus principios y aplicaciones. Porque el MVZ, en su práctica profesional tiene que enfrentarse a diferentes especies animales, y tiene que tener un conocimiento profundo del manejo de los anestésicos para evitar que nuestros animales productivo sientan el dolor.

Para esto les transmito la siguiente frase;

**POR CADA ERROR QUE SE COMETE POR NO SABER  
SE COMENTEN CIEN POR NO FIJARSE**

### **BREVE HISTORIA DE LA ANESTESIA**

En 1540 Paracelso menciona en sus obras, que el eter era una sustancia que anesthesiaba gallinas, mientras que en 1800 Sir Humphrey Davy sugería con cautela que el óxido nitroso podría producir efectos anestésicos. En 1842 se utiliza por primera vez el eter como una sustancia anestésica. En octubre 16 de 1846 se hizo la primera demostración pública de anestesia por William Thomas Green Morton. En 1847, Francis Plomley separó las etapas de la anestesia en tres partes, así como P. Jean Marie Flourens realizó experimentos que demostraron acción secuencial sobre el sistema nervioso central, y en el mismo año en que John Snow (septiembre, 1847) dividió la anestesia en cinco grados de narcotismo. En 1862 se reintroduce el óxido nitroso como anestésico. En 1875 se inicia el uso del hidrato de cloral. En 1878 se sugiere que la cocaína poseía efectos de anestesia local. En el año 1918, Joseph T. Gwathmey y H.T. Karsner comunicaron la práctica de la analgesia para procedimientos quirúrgicos breves. Posteriormente, en 1920, Arthur E. Guedel publicó su clasificación de etapas y signos en anestesia. Después de que se inició la anestesia en los humanos, fue en el caballo que se empezaron los primeros actos anestésicos en los animales domésticos. En los años 1930 se introducen los barbituratos como anestésicos. Los tranquilizantes fenotiazínicos hacen su aparición en los años 1950. El halotano se introduce para uso anestésico para 1956. La xilazina y la ketamina se empiezan a utilizar en los años 1971. En 1985 se introduce el isoflurano y en 1989 el propofol hace su aparición. Los signos clásicos de los diferentes estados o fases de la anestesia tienen valor general y no siempre son observables con todos los agentes anestésicos y en las diferentes especies. Para mayor comprensión conviene describir con detalle los fenómenos fisiológicos que se suceden.

Es importante reconocer que los avances en el arte y ciencia de la anestesia han permitido el avance rápido de la medicina y de la cirugía, porque:

**Si no se tuviera la habilidad para producir anestesia, entonces la cirugía sería una de las últimas opciones rodeada de dolor y muerte.**

En medicina veterinaria se depende más de la anestesia que en la medicina humana debido a la naturaleza poco cooperativa de los animales domésticos, como ejemplo moderno actual, se puede mencionar que la tomografía computadorizada se puede llevar a cabo sin anestesia en el ser humano mientras que en los animales

domésticos se hace necesario la anestesia para emprenderla. Una historia de la anestesia en MVZ se puede también consultar en AN. VET. (MURCIA) 18: 7-15 (2002). VETERINARY ANAESTHESIA HISTORY. JONES, R.S.

En consecuencia para estudiar los medicamentos que producen anestesia y analgesia se hace necesario un recordatorio breve de los principios fisiológicos fundamentales del Sistema nervioso central, sistema que de aquí en adelante lo identificaremos con las letras SNC<sup>6,7,12,27,33,45</sup>.

El SNC es un órgano complejo por medio del cual el animal reacciona de manera funcional con su medio ambiente y se puede adaptar a los cambios de este.

Las diferentes partes que integran al SNC se encuentran coordinadas entre sí, y en consecuencia también los órganos y sistemas del individuo están coordinados en su función. En resumen se puede afirmar que el SNC es el medio por el cual el individuo se adapta y comunica con su medio ambiente. El organismo animal en general posee tres sistemas (o medios) para comunicarse entre sus partes:

1.- El **Sistema Nervioso**; en el cual la información se transmite por medio de impulsos que viajan en una red o trama de tejido nervioso. La naturaleza de estos impulsos es de índole eléctrica por lo cual es posible medirla. Se puede mencionar como ejemplo a los potenciales de acción nerviosa y las ondas eléctricas del cerebro captadas por el electroencefalograma. El sistema nervioso central del humano posee  $10^{12}$  neuronas las cuales hacen  $10^{15}$  conexiones entre sí.

2.- El **sistema endocrino**, en el cual la información se transmite por sustancias químicas (**hormonas**), que son transportadas por la corriente sanguínea desde el sitio en que son fabricadas hasta su tejido blanco (células diana).

3.- Hormonas locales o mensajeros químicos (**neurotransmisores**); que transmiten el mensaje de una unidad funcional a otra dentro de una misma célula o entre células contiguas.

Todos los sistemas mencionados traen consigo una respuesta o un efecto en una célula blanco (diana) o en un tejido (tejido diana) y de esa manera modulan la función de órganos y de los sistemas.

Existe una relación muy íntima tanto estructural como funcional entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino.

El SNC se puede clasificar desde el punto de vista funcional como sigue:

I.- El Sistema nervioso central (**SNC**), que comprende:

- a).- El cerebro
- b).- La medula espinal

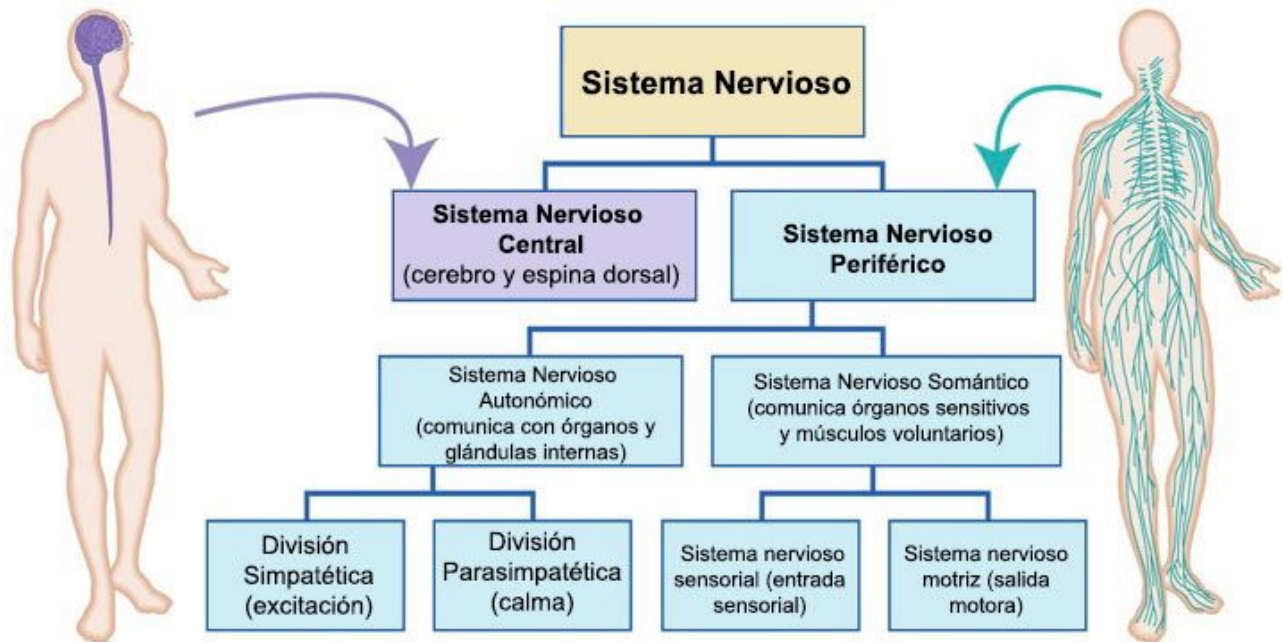
II.- El sistema nervioso periférico, formado por:

- a).- Los nervios craneales
- b).- Los nervios espinales
- c).- El sistema nervioso autónomo (**SNA**)

## **EL CAPITULO SOBRE SNA (CAP 9) DEBE ESTUDIARSE A FONDO PARA ENTENDER MUCHOS DE LOS EVENTOS ANESTÉSICOS**

La clasificación anterior no es del todo estricta debido a que existe mucho traslape entre los diferentes constituyentes mencionados.

En forma esquemática se puede resumir esta clasificación:



Como en todos los tejidos, existe una unidad básica y en el SNC la unidad básica es la neurona. Esta es la que realiza las funciones del sistema nervioso central. La neurona está formada por tres partes. 1. La **zona dendrítica**, con la función de sentir los cambios, responder a los estímulos, responder a los neurotransmisores y generar los impulsos. 2. El **axón** que conduce los impulsos desde la zona dendrítica a la terminal nerviosa y 3. La **zona telodendrítica** que representa la terminal nerviosa, y es la que transmite el impulso a la siguiente estructura, que puede ser otra neurona o una célula efectora; ya sea músculo o glándula. El mensaje es transmitido por medio de una sustancia química transmisora (**neurotransmisor**) el cual cruza el espacio hasta la siguiente estructura.

La función de los neurotransmisores es muy importante en el cerebro y en la médula espinal, puede existir una variación genética entre los individuos y puede ser influenciada en presencia de enfermedad, edad y ciertos medicamentos. Los neurotransmisores son numerosos pero entre los más importantes se pueden mencionar los siguientes:

**Acetilcolina (ACh)**: Su distribución es amplia y tiene una función primaria de estimulación.

**Catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina)**: que son de distribución más selectiva, y también son estimulantes.

**Ácido  $\gamma$ -amino butírico y glicina**: que realizan una función importante en la médula espinal.

La **serotonina**: que realiza una función sobre todo inhibitoria.

La **Substancia P** y las **Endorfinas**: muy importantes en la fisiología del dolor y del comportamiento, sobre todo reproductivo.

Las **prostaglandinas**: que también son parte importante en la transmisión de las señales de dolor y en la reproducción.

La **histamina**: que es una de las principales en la reacción de alergia.

El **ácido glutámico**: que realiza una función estimulante en muchas neuronas del encéfalo y de la médula espinal.

Existen *dos clases de uniones neuronales*: una que se efectúa entre neurona y neurona y el otro que se efectúa entre el músculo o un efector.

Para que se ejecuten las respuestas a los estímulos sin necesidad de pensarlos; la naturaleza diseñó al **ARCO REFLEJO** que de hecho representa la unidad funcional del SNC, para que funcione necesita de la interacción de varias neuronas. En el arco reflejo intervienen cinco componentes esenciales:

1o. El **receptor**, que sensa los cambios y genera un impulso. El receptor puede ser interno o externo. Es *externo* cuando se encuentra en la piel, ojo, oído, pelos, dedos, etc. y se encargan de "percibir": como oír, ver, tocar, sentir la presión, sentir el dolor, sensar la temperatura, etc. Los *receptores internos* se encuentran presentes en el interior del ser vivo, como: el cerebro, la boca, los músculos, las articulaciones, los husos musculares, las vísceras y el corazón. Son los encargados de "percibir" sabores, sed, hambre, fatiga, náuseas, concentración sanguínea de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>, posición, movimiento, presión sanguínea, etc.

El *segundo componente del arco reflejo* son las fibras nerviosas sensoriales (aférente) que transmiten los impulsos hacia el sistema nervioso central<sup>47</sup>.

El *tercer componente* es el SNC que se encarga de integrar, modular y retransmitir los impulsos para que las fibras nerviosas motoras eferentes den la respuesta necesaria.

El *cuarto componente* del arco reflejo es la fibra nerviosa motora (eferente) que lleva el impulso del SNC hacia la célula blanco.

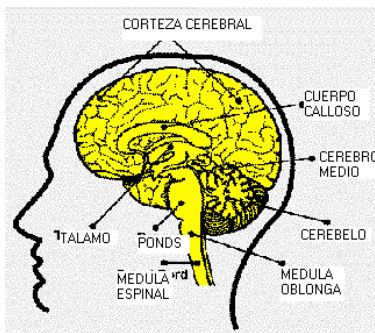
El quinto componente es el efector, es decir las células o el efector que responde después de recibir la orden traída por el impulso. Se puede hacer un esquema simple del arco reflejo como sigue:



Los mensajes reflejos pueden entrar y salir de la médula espinal de manera directa sin necesidad de ir al cerebro. Esto se conoce como **REFLEJO ESPINAL**.

Los mensajes reflejos también pueden entrar a la médula espinal, ir hacia el cerebro y regresar por la médula espinal y emerger por una fibra motora. De hecho la mayoría de los reflejos realizan ambas travesías.

## CONCEPTOS BASICOS SOBRE LA ANATOMIA FUNCIONAL DEL CEREBRO



En el cerebro se pueden distinguir las siguientes áreas funcionales:

El **cerebro** en donde se encuentran los "centros altos".

El **cerebelo**.

El **tallos cerebral** integrado por el tálamo, hipotálamo, cerebro medio, pons, médula oblongada y la formación reticular.

Lo anterior se puede resumir en un esquema sencillo como sigue:

Los tres niveles principales del SNC son:

El cerebro superior o nivel cortical

El cerebro bajo y la médula espinal

## **LAS FUNCIONES DE LAS DIFERENTES PARTES DEL SNC**

### **EL CEREBRO**

En el cerebro o cerebro superior se encuentran los centros motores y sensoriales, además de las áreas de asociación que son las que ejercen las funciones de gobierno para el movimiento de los músculos, interpretar la información sensorial, evaluar e integrar los estímulos y la realización de decisiones. También establecen correlaciones entre los estímulos sensoriales aferentes, con las respuestas motoras eferentes. Correlacionan la percepción, la sensación, la memoria, la emoción, la inteligencia, el razonamiento, la vista, el sonido, el gusto, la audición, etc.

### **EL CEREBELO**

El cerebelo realiza una función de potenciación de los movimientos motores relacionados con la postura, la coordinación y el equilibrio.

### **TALAMO**

El tálamo retransmite la información sensorial hacia el cerebro y también reconoce el dolor.

### **HIPOTALAMO**

El hipotálamo es la parte del SNC que integra la función del Sistema Nervioso Autónomo y es el que controla las actividades viscerales. Recibe e interpreta la información sensorial proveniente de las vísceras. Es el punto de interconexión más importante entre el SNC y el sistema endócrino utilizando como intermediario a la glándula hipófisis, estableciendo el centro de control del sistema endócrino. Controla la temperatura corporal, la sed y el hambre. Controla el equilibrio del agua. Ayuda a mantener en equilibrio los estados de alerta y los patrones del sueño, asimismo se encuentra involucrado en los fenómenos del enojo y la huida o lucha del animal cuando se encuentra amenazado.

### **MEDULA OBLONGADA**

La médula oblongada es una vía de conducción para los impulsos motores y sensoriales entre el cerebro y la médula espinal. En esta se encuentra el centro respiratorio y el centro vasomotor, que de manera respectiva controlan la respiración y la función cardiovascular. También en la médula oblongada se encuentran los centros reflejos encargados de funciones tales como: la deglución, vómito, tos, estornudo, parpadeo e hipo.

La formación reticular representa una parte intermedia del SNC que transmite los impulsos nerviosos hacia los centros altos y bajos. Funciona de manera importante como refuerzo o respaldo para el SNC. Se encarga de inhibir los movimientos exagerados, de percibir el dolor. Es importante para percibir el estado de alerta y sueño, estableciendo los niveles de alerta y del despertar del comportamiento.

### **CENTROS VITALES**

Este término no es un término de descripción anatómica sino más bien es un descriptor funcional. Los diferentes centros vitales ya fueron mencionados con anterioridad (respiratorio, vasomotor, etc.). Debido a lo especial de su función son afectados en su trabajo por muchos medicamentos de tal manera que pueden ser estimulados o inhibidos. En consecuencia se pueden utilizar con ventaja desde el punto de vista terapéutico. Por ejemplo para estimular la respiración o para deprimir la sensación de dolor.

De hecho los "**SIGNOS VITALES**" expresan el estado de función de los centros vitales.

### **RELACION ENTRE EL SNC Y EL SISTEMA ENDOCRINO (SISTEMA NEUROENDÓCRINO)**

El SNC de manera directa puede modular la secreción de algunas<sup>33</sup> glándulas, como es el caso de la médula adrenal que responde de manera directa a los impulsos nerviosos para liberar adrenalina hacia la corriente sanguínea.

También las hormonas pueden afectar la función del SNC, como ejemplo se puede mencionar a los estrógenos que provocan el comportamiento de estro en la hembra, la adrenalina y la noradrenalina que aumentan la conducta de agresividad, la tiroxina que ejerce un efecto estimulante al SNC, etc.

De hecho el SNC es de vital importancia para controlar la función del sistema endócrino en función de la información que obtiene del medio ambiente, para lo cual establece el llamado arco reflejo neurohormonal, que en fisiología los estudiamos al observar el efecto del mamar

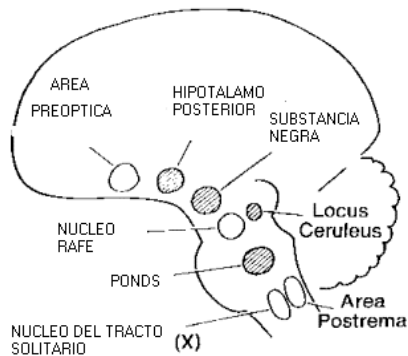
del becerro, y como consecuencia la liberación de oxitocina que promueve la liberación de la leche en la glándula mamaria, existen muchos ejemplos del arco reflejo neurohormonal en la mayoría de los sistemas orgánicos.

### SISTEMA DE CONTROL POR RETROALIMENTACION

Este es un sistema de control muy sencillo que permite establecer los niveles adecuados de las hormonas para llevar a cabo de manera óptima las diferentes funciones del organismo. En si representa un estado de equilibrio ya sea positivo o negativo, de tal manera que la secreción de una hormona al llegar al SNC produce una respuesta de control para que la hormona no se secrete en exceso, lo que representa un sistema de control por retroalimentación negativa. Mientras que si la hormona secretada provoca una mayor secreción de otra hormona o de una función entonces se llamaría control por retroalimentación positiva.

### SISTEMA RETICULAR ACTIVANTE (SRA)

Este sistema representa el centro para el control de los niveles generales de la actividad del SNC para el estado de alerta o de sueño. Recibe su información de los centros altos. Teniendo en cuenta que la información sensorial se puede originar en cualquier parte del organismo, viaja por la médula y llega al SRA para provocar la alerta. Las señales que emergen del SRA puede producir el despertar, alerta, excitación, que como señales se mandan hacia los centros altos y también por la médula espinal.



De acuerdo al esquema si se provoca la liberación de dopamina o de noradrenalina, interactuarán con los receptores posinápticos excitadores y el nivel de actividad del SRA se verá aumentado. Y dependiendo de la cantidad de neurotransmisor liberado, la respuesta será de:

DESPERTAR ---> ALERTA --> EXCITADO ----> MANIA

Se puede producir sedación o sueño si no se produce ó se inhibe la liberación de dopamina o noradrenalina; o si se aumenta la liberación del neurotransmisor inhibitorio serotonina.

Podemos mencionar algunos ejemplos universales de como los medicamentos afectan la actividad del SRA. La morfina, como opiáceo interactúa con los receptores para dopamina, estimulando al SRA y provoca un estado de excitación en el gato y el caballo. Mientras que los tranquilizantes derivados de la fenotiazina bloquean a los receptores para dopamina, inhibiendo al SRA provocando la depresión del animal. Cuando se produce una falta o ausencia gradual de neurotransmisores excitadores (reserpinas) en las terminaciones nerviosas, entonces se disminuye el nivel de actividad del SRA y se produce un estado de calma en los animales. La xilazina interactúa con los receptores presinápticos adrenérgicos  $\beta_2$ , provocando un estado de calma en las terminaciones nerviosas interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores excitadores, inhibiendo la actividad del SRA y produciendo sedación.

## FISIOLOGIA DEL DOLOR Y DE LA ANALGESIA

El dolor es un mecanismo de protección que da la señal de alerta cuando se produce una lesión o insulto en una área del organismo. La percepción del dolor se puede utilizar como una herramienta de diagnóstico<sup>29</sup>.

Existen diferentes tipos de dolor: dolor agudo, quemante, superficial o visceral.

Las señales de dolor se transmiten de manera aferente por medio de los nervios somáticos y autonómicos hasta el SNC.

El dolor se reconoce, se aprecia o se percibe en el cerebro involucrando a muchas áreas y tractos nerviosos.

La sensación de dolor es generado por medio de una serie de hechos complicados que involucran a muchos de los componentes del SNC.

El dolor se inicia cuando una sustancia insultante es llevada por la sangre o actúa en forma directa en áreas sensibles del cerebro. Cuando los receptores periféricos sienten dolor debido a un cambio (inflamación, calor, presión, frío) se genera un impulso nervioso que es transmitido por fibras nerviosas sensoriales axonales, que lo llevan hacia el área de dolor del cerebro.

Los estímulos dolorosos generados en el músculo, hueso, articulaciones o piel son transmitidos por vía de los nervios somáticos. Mientras que los estímulos de dolor provenientes de las vísceras son llevados hasta el SNC por vía de los nervios autonómicos (el vago transmite señales de alarma cuando se manejan quirúrgicamente las vísceras). Cuando se reciben estímulos de dolor o provocados por un insulto; por vía sanguínea en un área de dolor, estas neuronas responden liberando un **neurotransmisor de dolor**, que puede ser una prostaglandina o sustancia P o ambas en sus terminaciones nerviosas. Los transmisores atraviesan el espacio sináptico y ejercen su efecto en receptores específicos estimulando a las neuronas que perciben dolor y esto es lo que se reconoce como dolor.

En el SNC existe un mecanismo por medio del cual se autoalivia o se modula el dolor. Esto se produce de tal manera que en el mismo momento en que el estímulo de dolor se encuentra activando el sistema dolor-percepción, algunas neuronas inhibitorias del dolor son activadas. Estas liberan sustancias conocidas como endorfinas que se liberan en el área presináptica y provocan una inhibición en la terminal nerviosa sensora de dolor, impidiendo que libere su neurotransmisor para abolir la percepción de dolor.

Entonces la analgesia se produce con base en varios mecanismos; pueden provocar una inhibición total de las áreas altas y bajas del cerebro produciendo ya sea anestesia general o anestesia cataléptica. Asimismo pueden aumentar el **umbral de percepción central del dolor**.

Existen tres grupos medicamentosos que pueden lograr estos efectos:

1. Medicamentos que actúan en los receptores endorfinérgicos imitando la acción fisiológica de las endorfinas para reducir la percepción del dolor, entre estos medicamentos destacan los opiáceos narcóticos y el óxido nítrico.
2. Medicamentos que interfieren o bloquean la biosíntesis de las prostaglandinas, y en consecuencia estos transmisores del dolor no se producen y se reduce la percepción del dolor. Entre los medicamentos de este grupo se puede mencionar a la aspirina, fenilbutazona, flunixin, meglumine, indometacina y muchos otros.
3. Los medicamentos que inhiben la función del área de percepción del dolor en el SNC, cuyo mecanismo de acción está poco definido y entre los que destaca la acción de la xylazina.

Algunos medicamentos antiinflamatorios también inhiben el dolor porque reducen la inflamación y el edema en los sitios periféricos y de esa manera inhiben la generación de los impulsos de dolor. (Inhibidores de Cox-1 y Cox-2).

Los medicamentos relajantes musculares también inhiben el dolor debido a su efecto directo sobre la médula espinal, entre estos se puede mencionar al gliceril guayacol éter y al valium.

En ocasiones se produce dolor, generado por las contracciones espasmódicas de los músculos, como en el caso de los cólicos, algunos medicamentos al interferir con el espasmo y el dolor cumplen un doble propósito al aliviar el dolor. Entre estos medicamentos se puede mencionar a los alcaloides del opio, los anti-PGF<sub>2α</sub>, los medicamentos antikinina y los relajantes.

También se puede utilizar medicamentos que producen anestesia local para impedir la generación o la conducción de los impulsos nerviosos que llevan la información sobre los estímulos de dolor y que se pueden aplicar en forma tópica o por infiltración.

Entonces los medicamentos útiles en medicina veterinaria que afectan al sistema nervioso central (SNC) ejercen su efecto de diversas maneras, ya sea en los centros nerviosos, como los analgésicos, tranquilizantes y anestésicos, o en la periferia como los relajantes musculares y anestésicos locales.

Como ya vimos; en el SNC reside la conciencia y constituye el centro de mando bajo cuyas órdenes el organismo se ajusta a los cambios que se generan en el ambiente que lo rodea. Es el órgano más sensible a los medicamentos cuyos efectos lo alcanzan, probablemente porque éstos poseen un metabolismo muy acelerado, y gracias a que arriban a él por difusión, atravesando la barrera hematoencefálica, o directamente por afinidad selectiva. El estado funcional del SNC se puede determinar observando las ondas eléctricas que despide. Estas se detectan por medio del **electroencefalograma**, el cual mide la actividad cortical, tanto en frecuencia como en amplitud. Estas ondas dan fe del estado de actividad del SNC; por ejemplo, durante el estado funcional normal se generan aproximadamente 50 ondas por segundo; en estado de descanso mental, 5-15/seg; en anestesia profunda o coma, 4/seg, y en estados convulsivos 100 o más por segundo.

El **sueño** se compara con la anestesia, aunque ésta última no es una necesidad fisiológica como el sueño (por ello es posible matar a los seres vivos por falta de sueño.) A pesar de su semejanza, media una notable diferencia entre el sueño y la anestesia: en el sueño existe pérdida de la conciencia, pero no del dolor; en la anestesia no se perciben ambos, la conciencia y el dolor.

*La anestesia puede definirse como una pérdida involuntaria de la conciencia.* Por lo general, el efecto de los anestésicos sobre el SNC se produce de modo progresivo: afectando primero las funciones más complejas y evolucionadas, como la zona cortical cerebral y los centros reguladores de los movimientos musculares involuntarios; progresa después hacia las divisiones intercraneales y afecta por último al rinencéfalo o cerebro primitivo, en el cual se encuentran los centros respiratorio y cardiaco. Esta selectividad recibe el nombre de *ley de la parálisis descendente*.

La analgesia, tranquilización y anestesia en veterinaria son muy importantes en función de que el médico veterinario zootecnista (MVZ) se ve obligado constantemente a utilizarlas en los diferentes animales que maneja, ya sea para intervenir quirúrgicamente o disminuir la tensión de transporte o manejo.

Los diferentes tipos de anestesia hacen necesaria una precisión en la terminología a fin de que sea definida correctamente. He aquí una aportación sencilla a la clasificación de estos términos.

**Alodinia.** Dolor producido por un estímulo no nocivo sobre piel normal.

**Analgesia.** Ausencia de dolor con estimulación nociva.

**Anestesia** significa sin sensación. Y se refiere a la pérdida de la sensación por depresión reversible de la actividad del tejido nervioso de un organismo vivo.

**Anestesia local** quiere decir pérdida de sensibilidad en un área limitada.

**Anestesia regional.** Indica la pérdida de la conciencia y de la sensibilidad en un área mayor, aunque limitada del cuerpo.

**Anestesia general.** Significa pérdida de la conciencia y de la sensibilidad en todo el cuerpo, de modo reversible y sin que se alteren las funciones vitales del individuo.



**Anestesia quirúrgica.** Es un nivel de anestesia general, en la que pueden llevarse a cabo intervenciones quirúrgicas en un animal vivo.

**Anestesia basal.** Es un nivel de anestesia ligera producida por una medicación preanestésica, con la cual el paciente está inconciente pero no lo suficientemente deprimido como para ser sometido a cirugía.

**Apnea:** sin ventilación

**Apneustico:** Con ventilación intermitente.

**Bradipnea:** Con ventilación lenta

**Causalgia.** Dolor urgente sostenido luego de lesión traumática al nervio.

**Disnea:** Ventilación irregular

**Disestesia.** Sensación anormal desagradable.

**Eupnea:** Ventilación normal

**Hipnosis.** Se parece al sueño normal profundo, y produce una depresión moderada en el sistema nervioso central.

**Hiperpnea:** Ventilación aumentada

**Hipopnea:** Ventilación disminuida

**Hiperalgesia.** Aumento de sensibilidad al estímulo nocivo.

**Hiperestesia.** Aumento de sensibilidad a la estimulación.

**Hiperpatía.** Síndrome doloroso caracterizado por hiperreacción y sensación posterior al estímulo.

**Hipoalgesia.** Sensibilidad disminuida al estímulo nocivo.

**Neuralgia.** Dolor en el trayecto de un nervio.

**Neuritis.** Inflamación de un nervio.

**Neuropatía.** Trastorno funcional o alteración patológica en un nervio.

**Nociceptor.** Receptor especialmente sensible a estímulos nocivos o potencialmente nocivos.

**Nocivo.** Un estímulo nocivo es aquel que ocasiona daño a los tejidos.

**Dolor.** Experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con daño verdadero o potencial a tejidos o descrito en términos de dicho daño. **Umbral al dolor.** Intensidad mínima del estímulo para que el sujeto perciba el dolor.

**Nivel de tolerancia al dolor.** Intensidad máxima del estímulo causando el dolor que un sujeto puede tolerar.

**Polipnea:** Ventilación rápida

**Sedación.** Consiste en una depresión central moderada, con la cual el paciente se encuentra despierto pero calmado y sin tensión nerviosa.

**Taquipnea:** ventilación acelerada

## FACTORES QUE DETERMINAN EL TIPO DE ANESTESIA

El veterinario atiende la salud de varias especies animales, y cada especie tiene características fisiológicas propias. Es muy importante escoger el medicamento y el efecto adecuado a la especie animal. Recordemos que la anestesia se puede inducir por medio de dos vías. Tomando en cuenta los factores que determina el tipo de anestesia, entonces la escogeremos de acuerdo a los siguientes factores:

1. Naturaleza de la operación (cirugía o manejo)
2. Especie animal y sus características fisiológicas
3. Estado de salud o enfermedad del paciente

ENSEGUIDA VEAMOS ALGUNOS EJEMPLOS DE ESTADOS FISICOS DEL PACIENTE

## CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS FÍSICOS DEL PACIENTE

CATEGORIA	ESTADO FÍSICO PACIENTE	EJEMPLOS
I	Normal saludable	Cirugía electiva (OVH)
II	Enfermedad sistémica leve	Tumor de piel, fractura sin shock
III	Paciente con enfermedad sistémica pero no incapacitante	Fiebre, deshidratación, Anemia, caquecixia, Enfermedad renal o Cardíaca temprana
IV	No se espera que el paciente moribundo sobreviva con o sin interve	Uremia, descompesación cardiaca, septicemia, emaciación
V	Paciente moribundo no se espera que sobreviva con o sin intervención	Choque profundo, malignidad terminal trauma sev
ANESTESIA DE EMERGEN CIA	SEGÚN EL CASO	

### 1. NATURALEZA DE LA OPERACION

Si se desea llevar a cabo una cesárea en un bovino, debido a los riesgos que presenta esta especie, la anestesia total no es recomendable, la elección será la anestesia regional. Por otro lado, una neuroectomía en un caballo se practicará mejor con anestesia general, a pesar de lo sencillo de la operación, porque el temperamento del caballo obliga el uso de medicamentos que permitan su manejo.

### 2. ESPECIE ANIMAL Y SUS CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS

Algunas veces los medicamentos ejercen un efecto adecuado en una especie, pero adverso en otras, por ejemplo, la meperidina (derivado sintético de la morfina) produce sedación en el hombre y el perro; pero en el gato produce excitación y convulsiones.

En gatos se recomienda el anestésico esteroide altesin para efectuar operaciones menores. En perros puede inducir una liberación peligrosa e incluso mortal de histamina. La susceptibilidad en ocasiones se origina en factores como la raza; por ejemplo, los perros de la raza Greyhound tardan mucho en recuperarse de lo que debería ser una anestesia ultracorta con tiobarbitúricos además de que muestran una marcada excitación durante la inducción.

### 3. ESTADO DE SALUD O ENFERMEDAD DEL PACIENTE

Cuando se tranquiliza o anestesia a un animal, por lo general se sujeta a cuidados previos a la administración de medicamentos anestésicos o tranquilizantes. Sin embargo, las posibilidades de éxito pueden disminuir debido a las siguientes causas<sup>6</sup>:

- a) Ayuno demasiado prolongado.
- b) Presencia de enfermedades.

En el caso del ayuno debe hacerse énfasis en que el metabolismo animal sobre todo las pequeñas especies es parecido al de los niños, en el cual sí ésta es muy prolongada (más de 8 hrs.) las reservas de glucógeno en el hígado disminuye así como su respuesta metabólica al trauma generada por cualquier tipo de intervención quirúrgica.

En caso de presentar cualquier enfermedad debilitante o funcional, ésta disminuirá la resistencia del organismo animal y lo hará más susceptible al efecto de los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, haciendo posible un mayor tiempo en la recuperación, así como posibilidad de complicaciones como depresión respiratoria ó cardíaca, sobre todo cuando al dosificar el anestésico se calcula con peso ideal y no al real.

Ahora bien, en casos de emergencia absoluta no pueden instituirse cuidados o dietas, en el caso de urgencias relativas puede esperarse un mínimo de 4 hrs. de ayuno complementando con un procinético para acelerar el vaciamiento gástrico, sobre todo si la cirugía a realizar es mayor.

A su vez los animales que suelen estar sometidos a tensión y agotamiento físico, deben mantenerse y asegurar su hidratación y resitución de energía, con la colocación de una vía parenteral (con suero glucosado).

Debemos además tener cuidado de no tranquilizar con fenotiazínicos (tranvet, CDP, acepromazina) porque invierten el efecto de la adrenalina liberada durante los estados de tensión, y en lugar de producirse un efecto hipertensor, se induce un estado hipotensivo grave. En general el animal que vaya a ser operado debe estar sujeto a la menor exposición de factores que puedan producir un estrés adicional, como lo son el ruido, luces fuertes, gritos, hostilidad del personal que lo maneja, entre otros, recordando que se encuentra en un ambiente ajeno a su vida.

## GENERALIDADES SOBRE ANESTESIA

Una vez que el paciente ha sido examinado minuciosamente y que se ha valorado el riesgo que implica anestesiarlo, es aconsejable que, de ser posible, se lleven a cabo algunos exámenes de laboratorio que permitan apreciar el estado funcional de algunos órganos clave, como el hígado y el riñón. En los casos en los cuales fuera una cirugía mayor que implique una pérdida sanguínea considerable, se pueden complementar con estudios como biometría hemática y recuento plaquetario.

A los pacientes que recibirán anestesia se les debe ajustar a un ayuno no menor de 12 ni mayor de 24 horas, sobre todo si son grandes especies.

Debemos recordar que el efecto anestésico sobre el animal a operar será de acuerdo al fármaco utilizado, así la concentración de la droga en el organismo debe calcularse de acuerdo a su peso ó en su caso de agentes inhalados hasta alcanzar un plano anestésico quirúrgico.

Cuando el medicamento anestésico deprime el funcionamiento del sistema nervioso central (el cual es el propósito), el animal muestra poco a poco una sintomatología característica. Esta indica el estado de anestesia en que se encuentra el animal. Para esto el médico se vale de los reflejos propios del animal, como son los siguientes:

**Palpebral.** Contracción de los párpados y del músculo orbicular de los ojos al tocar la comisura interna del ojo.

**Anal.** Mantenimiento del tono del esfínter anal.

**Rotuliano o patelar.** Extensión de la pierna al golpear suavemente el tendón del cuádriceps femoral por debajo de la rótula. (La pierna debe ser sostenida en vilo desde la porción superior del fémur).

**Vascular capilar en mucosas.** Se logra con sólo presionar las mucosas y observar el retorno del color (presión capilar) al retirar el dedo de la zona presionada.

**Midriasis.** Dilatación pupilar.

**Retracción podal** (en pequeñas especies). Al presionar o pellizcar el espacio interdigital, el animal flexiona el miembro.

El médico también se puede dar cuenta del estado del paciente si toma nota de:

- \* Frecuencia respiratoria
- \* Frecuencia cardíaca
- \* Presión sanguínea

- \* Temperatura
  - Nistagmo ocular

Todos estos signos se verán inhibidos o aumentados según el medicamento que se utilice y estado del paciente, durante las diferentes etapas de anestesia

La signología de la anestesia varía según las diferentes especies animales, por ejemplo el nistagmo es muy evidente en el caballo, pero casi nunca se presenta en el perro. Obsérvese en el cuadro siguiente cómo se establece la anestesia conforme se inhiben los diferentes centros nerviosos del animal. Este cuadro no es más que un diagrama general y no proporciona reglas estrictas: los estadios o niveles de anestesia representan la respuesta del ser vivo al administrarle un anestésico.

## FASES CLINICAS DE LA ANESTESIA

En condiciones óptimas, con gradiente de presión favorable y suministro continuo de un agente anestésico, es posible conducir al paciente desde un estado de plena conciencia hasta paro respiratorio y muerte.

**FASE I.** *Estado de analgesia o movimiento voluntario.* La analgesia perdura desde la inducción hasta la inconsciencia. No afecta a las funciones reflejas. No útil para llevar a cabo cirugía, excepto en el caso del óxido nitroso. En el caso de los barbitúricos, dosis muy bajas aumentan la captación del dolor. Esto se debe a que el barbitúrico inhibe los mecanismos inhibitorios de la formación reticular; ello provoca la dominancia de las vías activadoras de dicha formación, y se aumenta la percepción del dolor. Este efecto desaparece al aumentar la dosis.

**FASE II.** *Estado de delirio o movimiento involuntario.* Se caracteriza por pérdida de control sobre la actividad voluntaria. Hay muchos movimientos involuntarios: micción, defecación y vómito posible; taquicardia e hipertensión presentes. Esta fase es de peligro para el paciente y el médico, en experiencia del autor las grandes especies son las mas peligrosas. Las pupilas están dilatadas y aumentan la frecuencia cardiaca. Hay chillidos, deglución y salivación.

**FASE III.** *Estado de anestesia quirúrgica.* Cesa la hiperactividad; la respiración se torna rítmica y está regulada por los músculos intercostales y el diafragma; se pierden los reflejos conjuntival, palpebral, laríngeo y faríngeo. Se efectúa la relajación muscular por acción que el anestésico ejerce sobre los centros espinales. *La etapa III se divide en cuatro planos:*

- Plano I
  - \* Respiración, frecuencia cardiaca y respiratoria normales.
- \* Nistagmo marcado (caballo).
  - \* Ligera midriasis.
  - \* Tono muscular y reflejos abdominales presentes.
  - \* Respiración costoabdominal.

Plano 2

- \* Movimientos oculares ausentes.
- \* Reflejos abdominales disminuídos o abolidos.
- \* Respiración lenta y rítmica costoabdominal.
- \* Util para cirugía general (pero no de abdomen).

#### Plano 3

- \* Pérdida de la capacidad de regulación de la temperatura por inhibición hipotalámica del centro termorregulador, lo que se traduce en hipotermia.
- \* Tiempo de llenado capilar adecuado.
- \* Tono muscular ausente.
- \* Respiración abdominal.
- \* Miosis.
- \* Frecuencia cardiaca y presión sanguínea normales.
- \* Util para cirugía de cualquier tipo.

#### Plano 4

- \* Respiración abdominal irregular e inadecuada, posibles períodos de apnea.
- \* Oxigenación inadecuada.
- \* Taquicardia e hipertensión evidentes.
- \* Reflejos ausentes y flacidez muscular.
- \* Tiempo de llenado capilar lento.

#### FASE IV.

#### Estado de **parálisis medular**.

- \* Paro respiratorio.
- \* Midriasis marcada.
- \* Hipotermia marcada y sudación fría.
- \* Taquicardia e hipotensión.
- \* Hemoconcentración.
- \* Pérdida del reflejo anal y vesical.
- \* Sobreviene la muerte si no se toman medidas auxiliares de emergencia.

Esta explicación de los síntomas principales que se suceden en cada fase muestran que la anestesia posee cuatro componentes básicos obtenidos de la fisiología normal de los pacientes: a) Componente sensorial. b) Componente motor. c) Componente reflejo. d) Componente mental.

El **componente sensorial** se divide en analgesia, anestesia ligera y anestesia profunda.

El **componente motor** lo constituye la parte del SNC que regula la musculatura esquelética voluntaria la cual, al ser afectada por los anestésicos, permite dividir dicho componente en las subdivisiones siguientes: relajación ligera, relajación media, relajación flácida y parálisis.

El **componente reflejo** es representado por la función del sistema nervioso autónomo y que con los medicamentos puede bloquearse y con ello se inhiben los reflejos indeseables para la acción del anestésico, como la salivación, hipertensión, motilidad gastrointestinal o la secreción del árbol respiratorio.

El **componente mental** de la anestesia es dado por el SNC que establece los niveles de conciencia respecto del ambiente. Se subdivide en ataraxia, sueño ligero, delirio y sueño profundo.

ENSEGUIDA UN CUADRO QUE INTEGRA LAS FASES CLÍNICAS DE LA ANESTESIA

Etapas	Respiración			Pupilas sin premedicación	Secreción de lagrimas	Depresión refleja	Tono muscular
	Inter-costal	Dia-fragma	Volumen Corriente				
Etapa 1					Normal	Nula	Normal
Etapa 2						Pestaña párpado	
Etapa 3 Plano I						Deglución nauseas vómito	
Etapa 3 Plano II						Corneal	
Etapa 3 Plano III						Laríngea peritoneal	
Etapa 3 Plano IV					Esfinter anal. Carina		
Etapa 4						Nulo	

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANESTESICOS

Durante muchos años, desde que se descubrió la anestesia y debido a la gran cantidad de sustancias que pueden producir anestesia, se ha tratado de dilucidar cómo producen su efecto los anestésicos<sup>10</sup>. A la fecha no se conoce con certeza como funcionan los anestésicos. De las muchas hipotesis que se han propuesto al travez de los años parece ser que los anestesicos provocan una expansion y fluidización de la membrana celular, inhibiendo la transmision de impulsos nerviosos, experimentos que se han realizado con luciérnagas y con peces. Asimismo se ha observado que algunos agentes anestesicos producen una hiperpolarización neuronal debido a un aumento en la permeabilidad del potasio.

Existen ciertos medicamentos de acción central de los cuales se conoce su mecanismo de acción entre se mencionana aquellos que interactuan con recptores específicos, entre estos se mencionan los opiodes como la morfina y la codeina. Los agonistas de los receptores alfa-2-adrenergicos como la xilazina.

Los medicamentos actúan sobre el SNC estimulando o deprimiendo a las neuronas que lo integran, su efecto lo realizan ya sea ejerciendo una acción directa sobre las células nerviosas o interfiriendo con la transmision neuronal o ambas. Asimismo pueden influenciar la transmision sináptica resultando en la estimulación o depresión del SNC, de aquí debe de tenerse en mente que las sinapsis centrales se encuentran moduladas por terminales nerviosas inhibitorias y excitadoras.

Entonces los efectos de los medicamentos pueden ser aditivos con relación al estado fisiológico del animal y con el efecto del medicamento. Es decir; si el medicamento es estimulante pueden aumentar el estado de estimulación normal o si es depresor también pueden ser aumentada la depresion normal. También se puede ejercer un efecto antagonista entre medicamentos depresores y estimulantes, sin producir un efecto de bloqueo de receptores.

Los medicamentos depresores del SNC por lo general ejercen siempre una acción depresora; sin embargo se puede observar un ligero efecto de estimulación en cierto momento cuando las concentraciones de los medicamentos depresores son bajas, momento en el cual deprimen a las neuronas inhibitoras. Lo cual permite que las neuronas excitadoras predominen, efecto que es común durante la inducción a la anestesia.

Asimismo los medicamentos excitadores siempre ejercen un efecto estimulante sobre las neuronas, en algunos medicamentos estimulantes se puede observar un efecto de depresión porque estimulan a las neuronas inhibitoras. Como ejemplo se puede mencionar a las anfetaminas que son utilizadas para el tratamiento de la hipercinesia (perros, niños).

Después de un período de estimulación excesiva del SNC, se sucede un período de depresión (epilepsia). Mientras que un período de depresión no se ve seguido de una estimulación. Por otro lado, la depresión crónica inducida con medicamentos puede verse seguida de hiperexcitabilidad.

### **PROPIEDADES DEL ANESTESICO IDEAL**

Las propiedades de un anestésico ideal pueden ser expuestas desde diferentes puntos de vista:

1. Desde el punto de vista del paciente:
  - a) Que produzca inducción rápida.
  - b) Que no irrite las vías respiratorias.
  - c) Que no tenga olor desagradable.
2. Desde el punto de vista del cirujano:
  - a) Que no sea explosivo.
  - b) Que permita una relajación aceptable
  - c) Que no aumente el sangrado capilar.
3. Desde el punto de vista del anestesiólogo:
  - a) Que posea un amplio margen de seguridad.
  - b) Que sea inerte no metabolizable.
  - c) Que no produzca daño funcional u orgánico al paciente.
  - d) Que sea potente y permita oxigenación adecuada del paciente, incluso en emergencias.
  - e) Que sea insoluble para poder variar rápidamente los niveles de anestesia.
4. Desde el punto de vista del fabricante:
  - a) Fácil de fabricar.
  - b) Fácil de purificar.
  - c) Estable, no inflamable.
  - d) Bajo costo.

### **FARMACOCINETICA DE LOS ANESTESICOS VOLATILES**

El óxido nítrico, el cloroformo, el éter y el ciclopropano fueron los primeros anestésicos generales aceptados universalmente. Sin embargo, han sido discontinuados debido a la aparición de agentes inhalados más eficaces, y menos peligrosos que los de antaño, ejemplo: Halotano, Enflurano, Isoflurano, sevoflurano y Desflurano.

El curso de la anestesia general se puede dividir en tres fases: 1) Inducción, 2) mantenimiento y 3) recuperación. Los anestésicos por inhalación son en particular útiles en la inducción de pequeñas especies a las cuales es difícil canalizar una vena, a diferencia de las grandes especies a las cuales se localiza una vena ó se premedica intramuscularmente y posteriormente continuar con una anestesia inhalatoria.

La anestesia en un animal exige que el gas inhalado se encuentre en una concentración cerebral eficaz<sup>6,10,12</sup>. Esto ocurre cuando se obtiene una concentración eficaz en sangre, que dependerá a su vez de una concentración alveolar mínima (MAC) y concentración anestésica efectivas en la mezcla inspirada, conocida de antemano por el veterinario.

Debido a su singular vía de administración, los anestésicos por inhalación tienen propiedades farmacológicas útiles que no comparten otros anestésicos. Por ejemplo, la exposición a la circulación pulmonar permite una aparición más rápida del fármaco en la sangre arterial que la administración intravenosa. El estudio de la relación entre la dosis del fármaco, la concentración en tejidos y el tiempo que transcurre se llama **farmacocinética**. El estudio de la acción del fármaco, incluyendo sus respuestas tóxicas, se denomina **farmacodinámica**.

Este porcentaje de gas anestésico en el aire inspirado se menciona al estudiar cada agente y se establece de modo experimental, tomando en cuenta que es necesario un porcentaje de inducción y un porcentaje de mantenimiento.

El porcentaje de inducción ha de ser suficiente para lograr que a nivel alveolar se establezca un elevado gradiente de concentración (MAC) que permita la rápida entrada del gas anestésico. El porcentaje de mantenimiento, como su nombre lo indica, sirve para mantener el gradiente de concentración ligeramente más cargado a nivel alveolar en relación con la sangre o al mismo nivel, para evitar la salida del anestésico desde la sangre a los alveolos. Como se puede ver, el sistema tiende al equilibrio. El paso del gas anestésico de los alveolos a la sangre, y de regreso, se sucede fácilmente. Tres factores afectan la captación del anestésico: 1) solubilidad en la sangre; 2) flujo sanguíneo alveolar y 3) la diferencia de presión parcial entre el gas alveolar y la sangre venosa. Los agentes insolubles, como el óxido nítrico, son captados por la sangre con menor avidez que los solubles como el Halotano.

Como consecuencia, las concentraciones alveolares del primero se elevan más rápido que las del segundo, y la inducción es más rápida. Las solubilidades relativas de un anestésico en aire, sangre y tejido se expresan como **coeficientes de partición**, cada coeficiente es la relación de la concentración del anestésico en dos fases en equilibrio. El equilibrio se define como presiones parciales iguales en las dos fases. Esto se favorece según el grado de liposolubilidad del anestésico, grado de perfusión sanguínea y existencia de un gradiente de concentración.

El paso del anestésico de la sangre a los tejidos dependerá del grado de perfusión del órgano, solubilidad del gas en el tejido y el gradiente de concentración adecuado. Cabe señalar que si el anestésico es muy soluble en sangre, tardará más en pasar de ésta a los tejidos. En el cuadro 7-2 se presenta una relación del coeficiente de solubilidad de varios anestésicos en sangre/gas y su relación con el tiempo en que ejercen la anestesia, lo cual permite estimar el tiempo que requieren para pasar de sangre a tejidos.

CUADRO 7-2

Agente	Sangre/gas	Encéfalo/sangre	Músculo/sangre	Grasa/sangre
Oxido Nitroso	0.47	1.1	1.2	2.3
Halotano	2.4	2.9	3.5	60
Enflurano	1.9	1.5	1.7	36
Isoflurano	1.4	2.6	4.0	45
Sevoflurano	0.6	1.1		
Desflurano	0.42	1.3	2.0	27

Otro aspecto que se observa en el cuadro es el coeficiente de solubilidad grasa/sangre. Importante considerarse, debido a que los agentes inhalados tienen una tendencia a acumularse en grasa, una vez que logran el equilibrio para poder realizar la incisión



quirúrgica, por ende, la recuperación suele ser más tardía en pacientes en los cuales su contenido de grasa es elevado.

Más adelante especificaremos detalladamente cada agente anestésico volátil, al abordar la anestesia general inhalatoria ó con agentes volátiles.

## **FARMACOCINETICA DE LOS ANESTESICOS FIJOS O INYECTABLES**

Se llama anestésico fijo a todo depresor del sistema nervioso central (SNC) inyectable por vía intravenosa. Se les llama fijos porque una vez inyectados es imposible sustraerlos rápidamente, además de que la duración de su efecto y el tiempo que permanecen en el organismo dependerán, de su distribución tisular y de la velocidad con que se metabolicen o excreten, o ambas cosas<sup>6,10,12,13</sup>. Por lo general todos los agentes fijos depresores del SNC una vez inyectados se distribuyen con facilidad en los diferentes compartimientos del organismo, pero la distribución inicial en los diferentes órganos será proporcional a la irrigación que reciben del ventrículo izquierdo: como es sabido el cerebro posee una eficaz perfusión sanguínea y recibe una concentración inicial muy baja. Pero como se trata de anestésicos fijos administrados a dosis predeterminadas y con poca probabilidad de excreción inmediata, se observa una rápida redistribución, subsecuente al momento de su administración, que tiende al equilibrio. Sin embargo, si el medicamento posee una solubilidad en grasas muy elevada, el efecto inicial será muy corto (pentotal) porque se redistribuye con rapidez hacia aquellos tejidos por los cuales tiene afinidad.

En el cuadro 7-3 se muestran las proporciones entre porcentaje de riego sanguíneo en relación con la proporción que tienen los tejidos en el organismo:

### **Los anestésicos fijos pueden ser clasificados en:**

1. Barbitúricos.
2. Anestésicos disociativos.
3. Combinaciones neuroleptoanalgésicas.

### **1. BARBITURICOS**

Son productos derivados del ácido malónico y la urea. Su compuesto base es el ácido barbitúrico, sintetizado inicialmente por Bayer (1864). De los 2,500 barbitúricos derivados de este ácido solamente se usan seis en veterinaria, de los cuales tienen un radical que sustituye el oxígeno de la urea.

Estos anestésicos producen efectos depresores del SNC, similares a los producidos por los agentes anestésicos volátiles. Esto quiere decir que producen anestesia escalonada o gradual, la cual abarca los estados de analgesia, excitación y anestesia. La frecuencia respiratoria se deprime ligeramente con los anestésicos fijos, y ello permite efectuar cirugía sin necesidad de aplicar ventilación pulmonar artificial. El músculo cardiaco no es afectado por los barbitúricos esto es, no se sensibiliza al efecto de las catecolaminas (adrenalina). Con los barbitúricos se obtiene anestesia inmediata, y cuando su efecto es ultracorto (surital, pentotal) se puede continuar la anestesia con agentes volátiles.

En nuestro país el costo elevado de los aparatos de anestesia volátil de circuito cerrado obliga en muchas ocasiones al uso continuo del pentobarbital para cirugía prolongada (más de dos horas), pero cuando se adquiere experiencia en su manejo el porcentaje de fatalidades disminuye.

Una de las ventajas más notables de los anestésicos fijos es la producción del estado anestésico con una inducción rápida y sin forcejeos que evita el estado de excitación y el delirio.

Otra ventaja es que el líquido anestésico inyectable es poco irritante (excepto en inyecciones perivasculares). Por otro lado, entre las desventajas de los barbitúricos está la incapacidad de ejercer un control exacto de los niveles anestésicos y en ocasiones, cuando se anestesian animales obesos con exceso de grasa tisular (cerdo), la distribución inmediata del anestésico fijo en el tejido lípido obliga a administrar mayor cantidad de barbitúrico para

obtener el plano anestésico adecuado, acción que resulta difícil de calcular, pues una vez alcanzado un equilibrio entre sangre y compartimientos orgánicos, la saturación resultante provocará que una pequeña dosis adicional llegue por completo al SNC sin distribuirse a otros compartimientos. Este efecto abatirá peligrosamente la actividad del SNC. Otra desventaja de los barbitúricos es su poca capacidad analgésica, además de que se metabolizan en el hígado para terminar su efecto. Si el animal anestesiado posee una disfunción hepática la duración de la anestesia se alterará. Los anestésicos fijos se administran por vía intravenosa, y de la velocidad con que se depositan en el torrente circulatorio depende la velocidad con que se metabolizan. Los de acción ultracorta, como el pentotal y el surital, se deben inyectar lo más rápido posible por vía intravenosa para lograr su veloz redistribución. Los de acción intermedia se inyectan lenta y cuidadosamente para evitar una sobredosis. En la práctica se ha visto que dosis de pentobarbital de 20 a 25 mg/kg, administradas rápidamente por vía intravenosa, son bastante seguras en el perro, pero la dosificación debe ser muy exacta para evitar paros respiratorios o choques vasculares.

## 2. ANESTESICOS DISOCIATIVOS.

En términos simples quiere decir que el paciente posee capacidad refleja supranormal, y aunque con cierto grado de conciencia del medio que lo rodea, no posee una recepción adecuada de los impulsos nerviosos sensitivos del dolor. Esta disociación entre conciencia, ambiente y somestesia es el conjunto de factores que pretende acuñar el término anestésico disociativo.

Los agentes anestésicos disociativos derivan de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y producen en el animal un estado estuporoso catatónico sin producir depresión. En el perro, a dosis bajas, producen convulsiones, pero al incrementar la dosis empieza a producir el estado clásico disociativo que presenta hiperreflexia, aumento en el tono de los músculos, nistagmo pronunciado, salivación y pérdida de sensibilidad al dolor. Se consideran muy útiles para anestesia de corta duración.

El primer anestésico disociativo fue el sernilán (fenciclidina) que en México fue empleado con mucho éxito y seguridad en animales de zoológico por el M.V.Z. Manuel Cabrera Valtierra (qepd).

De la fenciclidina derivaron la ketamina y la tiletamina, pero a la fecha, la primera ha encontrado mayor uso y más amplia aceptación, porque posee la ventaja de que no deprime la respiración y, en experimentos quirúrgicos con grandes especies, como cesárea en vacas, aumenta la frecuencia respiratoria del recién nacido y produce una ligera hipertensión. El ketalar combinado con tranquilizantes o con premedicación, o con ambos, ha sido utilizado en gran variedad de especies animales; en el gato es una combinación ideal<sup>9,16,17,18,19,20,40</sup>.

## 3. COMBINACIONES O COCTELES NEUROLEPTICOS (cocteles líticos).

Derivan de la combinación de un tranquilizante y un narcótico, con lo que se logra un estado de depresión anestésica que permite la cirugía. La combinación más común es la del droperidol con fentanil. En fechas recientes se ha introducido la etorfina, la cual es tan potente que inyecciones accidentales han causado la muerte de veterinarios. Las combinaciones neuroleptoanalgésicas poseen un amplio margen de seguridad e inmovilizan en tal medida al paciente que permiten diferentes grados de cirugía. La acción anestésica principal es producida por el medicamento morfinoide, por ello es posible terminar la anestesia en el momento deseado al inyectar un antagonista como la naloxona o la nalorfina. Se usa en el perro, en el caballo y en animales de zoológico.

## MEDICAMENTOS ANALGESICOS

Existen diferentes grupos químicos de analgésicos<sup>6,10,23,30,47</sup>. Entre los grupos mas conocidos se encuentran los siguientes grupos:

Los salicilatos: aspirina, ácido acetilsalicílico, colina magnesio trisalicilato, saldalato, diflunisal, salicilato sódico, sulfasalazina, olsalazina.

Derivados del Para aminofenol: Acetaminofen.

Ácidos indol e indene acético: Indometacina, sulindac, etodolac.

Ácidos heteroaril acéticos: Tolmetin, diclofenac, ketorolac.

Ácido arilpropiónico: Ibuprofen, Naproxen, Furbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oxaprocin.

Ácidos antranílicos (fenamatos): Ácido mefenámico, ácido meclofenámico.

Ácidos enólicos: Oxicams (piroxicam, tenoxicam), pirazolidinediones (fenil butazona, oxifenbutazona).

Alcanones: Nabumetone.

## LOS SALICILATOS

### SALICILATO SÓDICO

Con el nombre de O-hidroxibenzoato sódico, éste es más antipirético que analgésico porque actúa directamente en el centro hipotalámico regulador de la temperatura. También es queratolítico. Los salicilatos son muy eficaces en el tratamiento del reumatismo agudo y se considera que sus propiedades antiinflamatorias se deben a su capacidad de inhibir la formación de prostaglandinas (PGE). Este efecto se debe a que inhiben varias enzimas endoperoxidasas que transforman el precursor ácido araquidónico en prostaglandina. No interfieren con la acción de las prostaglandinas. Además se tienen informes de que inhiben la biosíntesis de cininas y estabilizan la membrana de los lisosomas de leucocitos. Los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio y a la vez aumentan la producción periférica de CO<sub>2</sub>. En dosis elevadas (tóxicas) los salicilatos producen primero alcalosis respiratoria y luego acidosis metabólica. Al paralizar el centro respiratorio se produce acidosis respiratoria. Los salicilatos en el aparato cardiovascular pueden producir vasodilatación periférica a dosis elevada, y dosis tóxicas producen parálisis vasomotora central, además de aumentar el volumen plasmático y el gasto cardíaco. Sus efectos sobre la coagulación se hacen patentes porque inhiben la tromboxano sintetasa. Esto causa deficiencia en la agregación plaquetaria y aumento en el tiempo de coagulación por dominancia inducida de la prostaciclina. Los efectos del tromboxano y prostaciclina se exponen en el capítulo de Prostaglandinas. (Véase efectos biológicos y reproductivos).

### OTROS EFECTOS DE LOS SALICILATOS

1. Inhiben la secreción tubular y reabsorción del ácido úrico; y antagonizan a la vez el efecto de otros medicamentos uricosúricos.

2. Parece que interfieren con las síntesis de protrombina al inhibir la liberación de ADP serotonina y adrenalina por las plaquetas, y al disminuir la capacidad de las plaquetas para producir hemostasia. Esta última acción también se presenta en el ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofén, ácido mefenámico y amidopirina.

3. En dosis elevadas se produce liberación de adrenalina de la médula adrenal, y dosis tóxicas promueven la liberación de ACTH. su vida media varía según la especie animal tratada. En los ponies es de una hora; en el cerdo es de seis; en el perro de nueve, y en el gato de 36.

Cuando produce reacciones tóxicas los signos pueden variar en intensidad, pero suelen presentarse según la siguiente secuencia: sudación, disnea, fiebre, colapso, pulso débil y desmayo. El salicilato ya no se utiliza pero se mencionaran sus dosis en diferentes especies.

### DOSIS

Ovejas y cerdos: 1-4 g.

Perros: 0-5-2 g.

Gatos: 30-300 mg (preferiblemente NO).

Aves: 30--120 mg.

### ACIDO ACETILSALICILICO

Es analgésico y antipirético. Se hidroliza lentamente en el intestino y se desdobra en ácido salicílico y salicilatos. Se absorbe con rapidez en el intestino pero se elimina con la misma rapidez por la orina. Se usa en el tratamiento de ciertos tipos de artritis y de reumatismo muscular. También es útil en el tratamiento de enfermedades febriles agudas, combinado con fenacetín para acentuar su efecto analgésico. A dosis elevadas tiene efecto uricosúrico, pero a dosis terapéuticas promueve la reabsorción tubular de ácido úrico. Por esto no se recomienda como agente uricosúrico.

Se usa de preferencia en pequeñas especies, y se debe evitar administrar dosis elevadas al gato porque causa muerte con dosis de 300 mg diarios. Son muy útiles para aliviar el dolor por cefalalgia, mialgia y artralgia, pero no para dolores de origen vísceral. Su mecanismo de acción se explica en función de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas, porque inhibe de manera efectiva a la PG sintetasa y asimismo tiene la capacidad de inhibir a otros mediadores químicos de la inflamación, como la SRS-A y a las bradisininas, también son útiles en el tratamiento del choque anafiláctico y la broncoconstricción anafiláctica. Inhiben la agregación plaquetaria, debido a que favorece la producción de PGI<sub>2</sub> (prostacilina) e inhibe a los tromboxanos.

**TOXICIDAD:** Irrita la mucosa gástrica, y causa hemorragias, o gastritis crónica cuando se usa continuamente, indigestión y, en terapia prolongada, hipoprotrombinemia. Sus efectos irritantes disminuyen al administrar leche con el medicamento, o medicado poco después de la comida. En algunos perros produce náuseas y vómito. En estos casos se prepara una mezcla fresca de ácido acetilsalicílico con citrato de potasio, pero si los síntomas continúan, entonces debe aplicarse otro analgésico. El gato es más sensible a los salicilatos por carecer de ácido glucurónico, con el cual se efectúa la biotransformación del compuesto.

Se debe guardar en frascos herméticos para evitar su continuo contacto con el ambiente.

#### DOSIS

Caballos: 8-45 g, una o dos veces al día.

Vacas: 8-60 g, una o dos veces al día.

Ovejas y cerdos: 1-3 g, dos veces al día.

Perros: 0.3-1 g, dos o tres veces al día.

Gatos: 0.1-0.3 g, una vez al día (preferible no usar).

### PIRAZOLONAS

Entre éstas se mencionan la dipirona, antipirina (fenazona), aminopirina (amidopirina), isopirina, fenilbutazona, y oxifenbutazona y sulfinpirazona.

Son compuestos usados con frecuencia en nuestro medio para el tratamiento sintomático del dolor por cólico en el caballo, y sería interesante investigar si alguno de este grupo produce reacciones adversas en el equino, como aquéllas observadas en el hombre.

Las pirazonas producen su acción analgésica al interferir con la producción de las prostaglandinas inhibiendo a la ciclo-oxigenasa, que es la enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas. Se ha observado que las prostaglandinas se liberan en el SNC y en los sitios de lesión locales, son considerados como mediadores importantes del dolor.

Es importante recordar que *sólo quitan el dolor pero no la causa*, y su uso se debe acompañar del tratamiento específico contra la causa del dolor.

El uso de la **fenilbutazona** en veterinaria declinó por su toxicidad en la médula ósea, la cual en ocasiones tenía proporciones fatales. La dipirona y la aminopirina causan agranulocitosis aguda debido a una reacción autoinmunitaria en la cual los anticuerpos actúan contra los granulocitos. En ocasiones, también en el hombre, se ha observado una disminución súbita en la cuenta leucocitaria, acompañada da escalofríos, fiebre recurrente, dolor de cabeza y dolor en músculos y articulaciones. La antipirina posee una vida media biológica de seis a 20 horas en el hombre.

### DIPIRONA (METHAMPYRONE)

Muy usada en clínica de caballos para el tratamiento de los cólicos y otras afecciones espasmódicas del tracto gastrointestinal. Sin embargo debemos hacer mención que su acción antiespasmódica en los caballos se ha puesto en duda, mencionándose que ejerce muy poco efecto analgésico en caballos que sufren de cólico.

Se debe tener cuidado de no mezclar la dipirona con clorpromazina porque puede producir hipotermia severa.

DOSIS: La dipirona se aplica en solución por vía intramuscular e intravenosa, y se dosifica como sigue:

- Caballos: 8 a 15 g cada 8 a 12 horas.
- Bovinos: 12 a 25 g cada 8 a 12 horas.
- Cerdos: 0.5 a 2 g cada 12 a 24 horas.
- Perros: 0.2 a 0.6 g cada 12 a 24 horas.
- Gatos: 660 a 200 mg cada 12 a 24 horas.

### **FENILBUTAZONA**

Su nombre químico es 4-butil-Ó, 2-difenilpirazolidina-3, 5-diona, lo que la muestra como derivado de las pirazonas, también se le conoce como butazolidina. Es un polvo blanco o blanco cremoso, cristalino, casi sin olor, poco soluble en agua, interfiere con la síntesis de las prostaglandinas. Su uso sólo es recomendable para el perro y el caballo. Posee propiedades analgésicas útiles en el tratamiento de dolores musculares y esqueléticos. Es además antipirético (débil) y antiinflamatorio, gracias a ello se emplea en el tratamiento de la artritis traumática, osteoartritis y espondilitis anquilosante del perro, que la mejoría se observa a los siete días de iniciado el tratamiento. Si después de este tiempo no mejora el estado del animal tratado, entonces se debe interrumpir el uso de la fenilbutazona.

En caballos se usa como analgésico antiinflamatorio y para tratar algunas formas de cojera.

Se contraíndica cuando existen problemas cardiacos, renales o de insuficiencia hepática, así como en estados anémicos. Producen retención de sodio y cloro a nivel tubular. Además tiene efecto uricosúrico en virtud de que evita la absorción tubular activa del ácido úrico. Este efecto puede resultar útil en casos de gota o depósitos de ácido úrico en el dáltata.

En el perro se administra por vía oral inmediatamente antes o después de la comida para evitar molestias gástricas, y se ajusta la dosis a un nivel que permita su administración prolongada, aunque uno de los efectos colaterales indeseables es la úlcera gástrica y duodenal.

Cuando se administra por vía oral en el caballo, la fenilbutazona se absorbe rápidamente en el intestino y alcanza concentraciones sanguíneas máximas en dos horas. A la inyección intramuscular en sobre dosis, y debido a su adhesión a las proteínas musculares, se produce una concentración máxima de seis a 10 horas. En el perro y el caballo la fenilbutazona es excretada rápidamente. Su vida media en el perro es de 2.5 a 6 horas, en el hombre es de 72 horas, en el caballo la vida media es variable en función de la dosis; cuando se administra en dosis de 4.4 mg/kg la  $t_{1/2}$  es de 3.5 horas; cuando se administra en dosis de 17.8 mg/kg la  $t_{1/2}$  es de 6 horas

TOXICIDAD: Obsérvese con cuidado al paciente para detectar cualquier síntoma anómalo. Suelen presentarse náuseas y edema de las extremidades durante las dos primeras semanas del tratamiento, pero desaparecen al interrumpir la medicación. En ponies, administrada por vía oral a razón de 10 mg/kg/día, en siete a 14 días, produjo anorexia, depresión y edema abdominal, las proteínas plasmáticas totales disminuyeron, así como el nivel de calcio sanguíneo, con un aumento en los niveles de urea, cambios que indican retención de agua. Se observa en ocasiones choque y muerte por edema submucoso del intestino grueso.

DOSIS DIARIA: Perros: 100 a 600 mg que se reducen poco a poco según su respuesta terapéutica a 500-100 mg diarios.

Equinos: por vía intravenosa, 15 mg/kg. Por vía oral, 10 mg/kg hasta un máximo de 4 g diarios durante cinco días. Es mejor administrarla en pasta.

**OXIFENBUTAZONA (TANDEARIL)**

Es el hidróxido análogo de la fenilbutazona, producto de la hidroxilación orgánica de la fenilbutazona. Posee las mismas propiedades que ésta, pero se aplica en el ojo como ungüento al 10%.

**ACIDO MECLOFENAMICO (arquel)**

Derivado del fenamato que no está relacionado con los antiinflamatorios esteroides ni con los salicilatos, indometazina o pirazonas (fenilbutazona, dipirona), casi insoluble en agua, de nombre químico es N-(2,6 dicloro-m-tolil) ácido antranílico.

Es un magnífico antiinflamatorio y tiene además propiedades analgésicas y antipiréticas. Se ha usado para tratar diversos procesos inflamatorios en los caballos, sobre todo para los relacionados con la locomoción.

Inhibe la migración leucocitaria al sitio de la inflamación y bloquea la liberación de prostaglandinas, eleva el umbral del dolor a nivel corticotalámico.

Se administra sólo por vía oral con el alimento, y aunque no suele tener efectos colaterales, se debe suspender el tratamiento cuando se observen cólicos, diarrea, disminución del apetito o cambios en la consistencia de la excreta. En ocasiones se ha observado melena y disminución del hematocrito. Sin embargo la toxicidad crónica es casi nula.

**DOSIS**

2.2 mg/kg una vez al día; no se administre más de 1.5 g/animal. Los tratamientos surten efecto a las 72 ó 96 horas, y generalmente se continúan durante cinco a siete días. En caso de tratamiento prolongado se reducirá la dosis individualmente hasta encontrar el mínimo nivel eficaz.

**FLUNIXIN (Meglumine)**

Su nombre químico es 2(2'metil-3'-triflorometilanilina) del ácido nicotínico.

Es un potente analgésico y antiinflamatorio no esteroide y no narcótico no antagonizado por los antagonistas de la morfina (naloxona). Se sabe que en animales es más analgésico que pentazocina, meperidina y codeína. Se recomienda su administración por vía intramuscular o intravenosa en solución salina buferada. Tiene un pequeño efecto antiinflamatorio, pero es menor que el de la indometacina (derivado del ácido acetilsalicílico) y no induce toxicomanía. El flunixin también inhibe a la tromboxano sintetasa y por ello inhibe la agregación plaquetaria.

Se usa de preferencia en el caballo en el cual la  $t_{1/2}$  es de 1.6 horas, cuando la dosis es de 1.1 mg/kg, para el tratamiento de problemas musculoesqueléticos asociados con inflamación y dolor. También está indicado contra el dolor de origen espasmodico en los cólicos de los caballos, excepto en distensiones y desplazamiento.

Puede administrarse de manera continua por hasta 5 días. Su efecto máximo se presenta a las 12 horas y puede durar hasta 24 horas. En el tratamiento del cólico produce un efecto inmediato, pero se informa que hasta un 10% de los caballos tratados pueden necesitar una segunda inyección.

**DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO (Naproxen, ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oxaprozin)****NAPROXEN**

Es un anti-inflamatorio no esteroide. En humanos se ha utilizado para el tratamiento de las enfermedades artríticas reumatóides, su uso continuo en administración oral produce irritación del estómago, produciendo úlceras o agravando las que ya están presentes. Es un derivado del ácido propiónico con aprobación para su uso en el caballo. Reduce el dolor y la inflamación en los tejidos blandos.

*Mecanismo de Acción:* Es un inhibidor de la biosíntesis de las prostaglandinas interfiriendo con la función de la ciclooxigenasa (Cox), esta es la enzima que actúa sobre el ácido araquidónico para generar las hormonas inflamatorias conocidas como prostaglandinas. La aspirina y el naproxen al interferir con la producción de las prostaglandinas, disminuyen la

inflamación y el dolor. Sin embargo las prostaglandinas no solo intervienen en los procesos inflamatorios (Cox — 2), también intervienen en el mantenimiento del epitelio gastrointestinal y renal, explicando el porqué su administración puede producir úlceras.

*Farmacocinética:* En el caballo presenta una  $t_{1/2}$  de 4 horas.

Se usa de preferencia en el caballo, siendo muy efectivo para abolir el dolor y la inflamación. Sobre todo de gran ayuda en los caballos envarados (miositis). La dosis i.v recomendada es 5 mg/kg, y para dosis de mantenimiento se recomienda la vía oral a razón de 10 mg/kg cada doce horas. En el perro el autor lo ha utilizado administrado cada 24 o 48 horas.

## **FENOPROFEN**

Se absorbe rápido pero no por completo cuando se administra por la vía oral. Cuando se administra con alimentos su absorción se retarda. Se une a las proteínas plasmáticas hasta en un 99%. Se metaboliza casi en su totalidad para excretar sus metabolitos en la orina. Cuando se administra por vía oral puede producir malestar estomacal y dispepsia.

## **Ketoprofen**

Inhibe a la ciclo oxigenasa y además parece que estabiliza membranas lisosomales, es posible que antagonice los efectos de la bradikina. Se absorbe rápido después de administrarlo por la vía oral, y en la sangre se une en un 99% a las proteínas plasmáticas. Produce malestar gastrointestinal y dispepsia en uno de cada tres pacientes.

## **Flurbiprofen**

Con propiedades similares a los anteriores miembros del grupo.

## **Oxaprozin**

Este derivado del ácido propiónico tiene una vida media muy prolongada lo que permite ser administrado una vez al día en el ser humano.

## **CELEBREX**

Este es uno de los primeros compuestos conocidos como inhibidores selectivos de la cox-2. Con la misma potencia analgésica de otros anti - inflamatorios no esteroideos, sin afectar o alterar la función del estómago y del riñón.

*Mecanismo de Acción:* Actúan inhibiendo la función de la ciclo oxigenasa — 1 (cox-1). Lo que le da la ventaja sobre el naproxen y sus congéneres, es decir, no afecta la función renal y la mucosa gástrica.

## **Ketorolac**

Es un analgésico poderoso, antiinflamatorio no esteroideo y coadyuvante anestésico que puede administrarse por vía intramuscular, oral ó intravenoso. Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. No produce tolerancia, no deprime la respiración. Inhibe la agregación plaquetaria pero tiene la desventaja de promover la ulceración gástrica. Se absorbe rápido cuando se administra por la vía oral o intramuscular, con concentraciones máximas en 30 a 50 minutos. Se une casi en su totalidad a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 4 a seis horas. Se excreta en su mayor parte por vía renal, interfiere con la vasodilatación renal intrínseca asociada con estas sustancias y es una causa bien conocida de insuficiencia renal aguda inducida por fármacos. Debe evitarse su uso en pacientes con riesgo o con daño renal conocido. Mas del 50% es excretado sin cambio. Se recomienda para el tratamiento del dolor pos-operatorio. En dosis orales de 5 a 30 mg. En dosis intramusculares se recomiendan de 0.3 0.5 mg/kg. En infusión IV se administran de inicio 1 mg/kg, con mantenimiento de una tercera parte de la dosis inicial. Parece que para dolores crónicos es mejor que la aspirina. Su clasificación FDA en el caso de preñez es de C lo que obliga a no usarlo en animales preñados. No administrara animales en el último tercio de gestación. Su

excreción activa en la leche también contraindica su uso en animales en lactación. Su administración no debe exceder los tres a cinco días porque produce daño en el tracto gastrointestinal. Es **hepatotóxico y nefrotóxico**

## **ANALGESICOS NARCOTICOS MORFINA Y SUS DERIVADOS**

Por lo general estos alcaloides del opio (*papaverum somniferum*) no se usan en México aunque sus principales propiedades farmacológicas son de suma importancia<sup>6,10,13</sup>. Si se observan las restricciones legales necesarias, el veterinario podrá usarlos. Se distinguen de los analgésicos no narcóticos por su capacidad para aliviar dolores intensos, como los espasmos viscerales, dolores óseos, etc.

### **MORFINA**

Es uno de los analgésicos más potentes. Tiene capacidad de aliviar el dolor visceral y el somático. Es un agonista micro endorfinérgico. En el hombre produce depresión al elevar el umbral de dolor, y cambia su actitud ante él de tal manera que las sensaciones desagradables o dolorosas son tomadas con desdén. Además desequilibra la capacidad del pensamiento, reduce la habilidad mental y aumenta los tiempos de respuesta refleja.

En los animales domésticos la respuesta es variable; por ejemplo: en el perro, conejo y en aves produce depresión, analgesia y sueño. Dosis elevadas causan estado de coma en estas especies.

En el caballo, en el bovino y en el cerdo su efecto es muy variable y por ello poco confiable. Puede producir depresión o excitación, o ambas cosas. En veterinaria la morfina encuentra su principal uso en el perr; sin embargo en éste es común observar primero un estado de excitación que puede acompañarse de vómito y defecación para subsecuentemente dar lugar al estado de anestesia.

La morfina está contraindicada en gatos en los cuales produce excitación y en ocasiones convulsiones. En los animales estimulados por ella se observa una midriasis muy marcada, y en los que produce sedación provoca miosis. La miosis ocurre al deprimir el fármaco la inhibición supranuclear del tono pupilar constrictor.

**EFFECTO EN EL SISTEMA RESPIRATORIO:** Según la dosis, deprime el centro respiratorio al disminuir primero la frecuencia respiratoria y aumentar a la vez la amplitud y los movimientos respiratorios. En dosis elevadas la respiración se vuelve periódica y luego se establece apnea. El centro respiratorio se torna refractario a la presión parcial de CO<sub>2</sub> y como se sabe, el estímulo principal para las células del centro respiratorio es el nivel de CO<sub>2</sub> en sangre. Por esta razón si se administran dosis elevadas de O<sub>2</sub>, se precipita el paro respiratorio, pero si se administra O<sub>2</sub> a concentraciones moderadamente bajas, se puede inducir la recuperación de la sensibilidad de las células del centro respiratorio y obtener así la respuesta al estímulo de CO<sub>2</sub>. Normalmente en el animal dormido disminuye la sensibilidad del centro respiratorio al estímulo del CO<sub>2</sub> y la morfina acentúa este efecto.

Los pacientes medicados con morfina controlan la respiración voluntariamente, pero el reflejo tusígeno se deprime. Los efectos de la morfina en el centro y árbol respiratorios explican por sí el peligro de uso en pacientes que padecen insuficiencia respiratoria o asma bronquial; además la morfina puede provocar constricción del árbol bronquioalveolar, y en uso posoperatorio puede causar un colapso pulmonar, pues provoca una respiración superficial que elimina el suspiro fisiológico que forma parte de la respiración tidal, y que constituye un mecanismo clásico de ajuste del pH sanguíneo. Se sabe que las lesiones craneales que aumentan la presión predisponen al individuo a un paro respiratorio cuando se medica con morfina o un derivado.

### **EFFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR.**

Sus efectos vasodilatadores periféricos pueden causar estancamientos venosos, lo cual se acentúa por su capacidad de liberación histamínérgica.

### **EFFECTOS SOBRE EL TUBO DIGESTIVO.**



Su uso como antidiarréico es bien conocido. Esa función se debe a su capacidad de disminuir la peristalsis y aumentar el tono del colon. También aumenta el tono del esfínter anal, disminuye la motilidad y la secreción de HCl. En el intestino delgado disminuye las contracciones propulsivas de la ingesta; inhibe la secreción del páncreas y del hígado; aumenta la presión de los conductos biliares al constreñir el esfínter de Oddi. Cuando un animal sufre cólico biliar, la morfina lo agrava porque interfiere a la vez con las secreciones pancreáticas digestivas. En presencia de pancreatitis está, pues, contraindicada.

**EFFECTOS SOBRE EL APARATO UROGENITAL:** Provoca espasmo del esfínter vesical y dificulta la micción, pero en ocasiones aumenta el tono del músculo detrusor. Esta acción farmacológica agrava los problemas de retención urinaria por depresión de los centros cerebrales reflejos y de mando.

Aumenta el tono de la musculatura uretral de tal manera que alivia el dolor por cálculos pero impide el flujo, a menos que se administre atropina simultáneamente.

La morfina disminuye la producción de orina porque estimula la liberación de la hormona antidiurética. Se contraindica en presencia de uremia y toxemia.

Dosis excesivas de morfina prolonga el parto.

### **USOS DE LA MORFINA**

En el perro. En cirugía, como analgésico poderoso y para coadyuvar en la anestesia local y general. Se aplica la sal sulfato por vía subcutánea y produce su efecto máximo a los 30 a 45 minutos. Su efecto analgésico tiene una duración variable entre una a dos horas.

#### **DOSIS**

0.1 A 2 mg/kg.

Cerdos: No útil por la posibilidad de producir excitación.

Caballos: Sólo para cólico espasmódico.

## **DERIVADOS DE LOS ALCALOIDES DEL OPIO**

### **FOSFATO DE CODEINA** (metilmorfina)

Posee efectos similares a los de la morfina pero con menor capacidad analgésica. Se usa principalmente por sus efectos de depresión específica sobre el centro tusígeno en el perro.

### **CLORHIDRATO DE HIDROMORFONA** (dilaudid)

Esta sustancia es cinco veces más potente que la morfina.

### **OXIMORFONA HCl** (numorphan)

Diez veces más potente que la morfina. Se usa de preferencia en el perro y el gato combinándola con medicamentos neurolépticos o barbitúricos.

### **ETORFINA** (oripavine, M-99)

Este opiáceo semisintético es de 1 000 a 2 000 veces más potente que la morfina en ratones, ratas y perros. Se usa para capturar los animales de zoológico. La combinación neuroleptoanalgésica más aceptada es la etorfina+acetil-promazina.

#### **DOSIS**

Perros: 7.5 mg/kg. Caballos: 25 mg/kg. Rinocerontes: 0.5 mg/kg.

Elefantes: 1 mg/kg. Osos: 10 mg/kg. Venados: 15 mg/kg.

### **MEPERIDINA** (demerol, petidina, dolantil)

Morfinomimético sintético introducido por Eisleb y Shaumann en 1939. Es espasmolítico, analgésico y sedante, con ligeros efectos eufóricos. En los animales se aplica por vía intramuscular. Se usa como analgésico y es muy útil como premedicación antes de la anestesia general. Inhibe la liberación hipofisaria de ACTH, ADH y hormonas gonadotrópicas; induce glucemia moderada. Se metaboliza en el hígado y las sobredosis inducen temblores, contracciones fasciculares, midriasis, reflejos hiperactivos y convulsiones. Se sabe que al igual que la morfina y sus derivados en general, la meperidina combinada con el propranolol (bloqueador de receptores  $\beta$  adrenérgicos), muy utilizado en

medicina humana para el control de la hipertensión, induce paro respiratorio con caída drástica de la presión arterial.

DOSIS: Perros: 1-5 mg/kg. Gatos: 5-3 mg/kg.

### **PENTAZOCINA (Talwin)**

Su nombre químico es lactato de 2'-hidroxi-5, 9 dimetil-2-(3, 3 dimetilalil)- 6, 7 benzomorfanol. Derivado del benzomorfanol con fuerte actividad analgésica y poca tendencia a inducir toxicomanía en el hombre. Se tienen informes de que posee 1/4 o 1/6 de la potencia de la morfina. Su aplicación por vía intravenosa o intramuscular induce analgesia fuerte por dos horas. Se distribuye lentamente en el organismo y su vida media es de 27 minutos al principio y de 138 después del primer día.

Por los estudios farmacocinéticos se ha visto que tiende a permanecer largos periodos en el organismo, por lo que se le debe usar racionalmente en caballos de carrera. Se tienen antecedentes de que en caballos alivia con gran eficacia el dolor cólico y sólo se informa de una ataxia moderada como efecto colateral. En perros produce tranquilización y somnolencia marcadas.

#### **DOSIS**

Caballo: 2 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa.

Perro: 3.3 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa.

Gato: 3.5 mg/kg por vía intramuscular.

### **TIAMBUTENO HCl (Themalon)**

Se usa en el perro como premedicación inmediata a la anestesia con pentobarbital. Disminuye hasta en un 50% la dosis de barbitúricos y para evitar la presentación de espasmos se recomienda la administración inmediata de éste después de la del tiambuteno. Ambos (el barbitúrico y el tiambuteno) se administran a razón de 4.5 mg/kg por vía intravenosa.

### **ANTAGONISTAS DE LA MORFINA**

Útiles porque sirven de antídotos específicos para la sobredosis de morfina y para dar término a la anestesia neuroléptica.

He aquí los principales:

- \* Nalorfina HCl (con un efecto mejor definido como agonista parcial).
- \* Naloxona HCl.
- \* Naltrexone
- \* Diprenorina HCl.
- \* Levalorfán tartrato.

### **NEUROLEPTOANALGESIA**

Por neuroleptoanalgesia se entiende el estado de depresión del SNC debido a la administración de un medicamento neuroléptico tranquilizante fenotiazínico combinado con un narcótico, generalmente derivado de la morfina. Esta combinación medicamentosa produce depresión general del SNC en la mayoría de las especies, de tal modo que provoca sedación profunda acompañada de analgesia y sin pérdida de la conciencia.

La neuroleptoanalgesia se caracteriza por:

- 1.- Tranquilidad notable y somnolencia aparente (sin pérdida de la conciencia) es posible despertar con facilidad a los pacientes.
- 2.- Indiferencia psíquica a estímulos ambientales.
- 3.- Placidez psicomotora o hipocinesia; la sedación motora se denomina mineralización.
- 4.- Supresión de reflejos.

- 5.- Homeostasia (estabilidad cardiovascular).
- 6.- Amnesia (puede ser incompleta).
- 7.- Analgesia.
- 8.- Anestesia basal, a la cual pueden superponerse los efectos de los anestésicos por inhalación para producir anestesia quirúrgica completa.

Hace ya varios años que se dan conjuntamente medicamentos tranquilizantes como una técnica de anestesia equilibrada y eficaz, de donde nació el término farmacológico de neuroleptoanalgesia. Las razones que la sustentan son:

1. Los dos medicamentos que forman la mezcla neuroleptoanalgésica se encuentran ya en la actualidad como presentaciones comerciales en una sola solución.
2. Los medicamentos analgésicos y atarácicos que se emplean más comúnmente para producir el estado de neuroleptoanalgesia son mucho más potentes que los medicamentos viejos pertenecientes a este grupo de fármacos. Entre éstos se encuentran la clorpromazina y la petidina que se administraban juntas en pacientes humanos en la década de 1950 y producían depresión del SNC. Pues bien: si se comparan estos fármacos con la potencia de algunos de los analgésicos atarácicos empleados actualmente en las preparaciones neuroleptoanalgésicas, se observarán las siguientes características:
3. Algunos efectos secundarios de los nuevos analgésicos y medicamentos tranquilizantes son menos pronunciados que los que producen los tranquilizantes antiguos del mismo tipo.
4. Cada vez más la neuroleptoanalgesia se considera como una técnica de procedimiento especial, por el hecho de incluir en algunas preparaciones a un antagonista del componente analgésico de la mezcla neuroleptoanalgésica. Por consiguiente el efecto analgésico de la mezcla se puede suspender o antagonizar casi a voluntad. Esto no es posible con otros medicamentos como los anestésicos generales.

El término neuroleptoanalgesia designa una técnica que debe ser considerada por separado.

### **MECANISMOS, PRINCIPIOS FARMACOLOGICOS DE LOS ANALGESICOS Y DE LOS MEDICAMENTOS NEUROLEPTICOS.**

Cualquiera que sea el efecto combinado de los medicamentos analgésicos y neurolepticos, conviene considerar por separado los efectos de cada uno<sup>6,23,42</sup>.

Los analgésicos narcóticos del tipo de la morfina alivian el dolor al elevar el umbral del sentimiento de dolor en el cerebro. También provocan sedación profunda en varias especies como hombre, perro, conejos, ratas y monos, en los cuales las dosis elevadas pueden a la vez producir inconsciencia. Sin embargo, en los gatos los medicamentos derivados de la morfina producen síntomas de hiperexcitabilidad. Por otro lado, en caballos, bovinos, cerdos y ovejas los efectos de los mecanismos morfínomiméticos son menos predecibles, puesto que pueden producir sedación o excitación. No es del todo erróneo afirmar que pequeñas dosis normalmente producen sedación en estas especies, mientras que a dosis mayores usualmente se causen síntomas de excitabilidad aumentada.

Entre otras propiedades generales de los analgésicos se incluye la depresión del centro respiratorio en la médula, a la vez que la estimulación del centro medular del vómito. También es posible observar relajación muscular y consecuentemente un efecto "inmovilizador", como resultado de la depresión central producida por ellos. Los medicamentos neurolepticos o tranquilizantes inducen en el hombre un estado de calma mental e indiferencia hacia el ambiente. Esto hace pensar en la posibilidad de que los efectos producidos en los animales sean similares. Los medicamentos neurolepticos también disminuyen la actividad motora espontánea, y a dosis muy elevadas producen un estado cataleptico. Los neurolepticos no poseen propiedades analgésicas y tienen poco efecto sobre la frecuencia respiratoria. Entre los efectos colaterales de estos medicamentos se incluyen grados variables de hipotensión y una serie de efectos llamados extrapiramidales, que se manifiestan principalmente por rigidez muscular y temor.

## **EFFECTOS DE LA COMBINACION DE MEDICAMENTOS ANALGESICOS Y NEUROLEPTICOS.**

Al establecer la técnica de neuroleptoanalgesia se pensó que podría servir como alternativa a la anestesia general. Por esto conviene comparar los dos estados de depresión del SNC. Existen ciertas similitudes entre la neuroleptoanalgesia y la anestesia general, pero a la vez se observan marcadas diferencias. Por ejemplo, la neuroleptoanalgesia no está asociada con pérdida de la conciencia. Por otro lado el efecto sedante del analgésico, más la acción tranquilizante del neuroleptico provocan un grado de depresión en el SNC muy diferente del estado de conciencia normal.

Así pues, la neuroleptoanalgesia es equivalente, pero no igual, a un plano ligero de anestesia quirúrgica. A este respecto, recuérdese que es incorrecto considerar la neuroleptoanalgesia como un tipo más de anestesia fija. Si se compara la anestesia general con ésta, se notarán diferencias debidas a la especie, lo cual no sucede con la anestesia general: los efectos de los medicamentos narcoticoanalgésicos explican estas diferencias.

Las características de la neuroleptoanalgesia son sólo el reflejo de la acción de cada uno de los fármacos que intervienen en la producción de su efecto. Sin embargo, otros efectos de los mismos fármacos son antagonistas entre sí, por ejemplo, el componente neuroleptico de la mezcla suprime el efecto emético del analgésico. También se ha sugerido que el neuroleptico puede antagonizar parcialmente el efecto analgésico. Algunos neurolepticos poseen acción atropínica y por consiguiente disminuyen la bradicardia que los medicamentos analgésicos producen en ciertas especies.

## **VARIACIONES ENTRE ESPECIES**

Es difícil evaluar la neuroleptoanalgesia en las diferentes especies. Sin embargo, caben algunas indicaciones al respecto.

1. Los analgésicos muy potentes como la etorfina, ya sean solos o en combinación con medicamentos atarácicos, se han empleado por muchos años para inmovilizar animales salvajes. Aunque con algunos efectos colaterales, se considera que la etorfina es en la actualidad uno de los fármacos más adecuados para este propósito. Además, la elevada potencia de los nuevos analgésicos permite disolverlos en pequeños volúmenes que facilitan su administración.

2. La neuroleptoanalgesia muestra gran eficacia, particularmente en primates inferiores, y se prefiere en lugar de los métodos comunes de anestesia.

3. La neuroleptoanalgesia también se ha usado con éxito en el hombre.

4. En el perro y en el caballo esta técnica se ha utilizado insistentemente. Los cambios observados en el tono y actividad muscular en el caballo, así como los efectos cardiovasculares, son considerados como serios efectos colaterales indeseables, y por ello se deben evitar o suprimir antes de recomendar la técnica de neuroleptoanalgesia en el caballo.

En el perro, además de los síntomas descritos, se pueden incluir otros síntomas como temblores musculares ocasionales, movimientos espontáneos en algunos animales, relajación muscular deficiente, grados inadecuados de analgesia en algunos casos, defecación y micción, movimientos oscilatorios de los ojos, hiperacusia y, en algunas ocasiones, presión respiratoria profunda.

## **APLICACIONES CLINICAS**

La neuroleptoanalgesia ha sido aplicada de tres maneras en el hombre: sola para facilitar el manejo de pacientes con lesiones delicadas como en el caso de los quemados; para aliviar el dolor y efectuar intervenciones quirúrgicas menores; con ayuda de anestesia general. Se puede lograr esto último con sólo dosificar una mezcla de óxido nitroso y oxígeno 50.50.

Recuérdese que el óxido nitroso por sí solo no produce anestesia quirúrgica, para inmovilizar animales salvajes, es ya una práctica común, puesto que existen especies de zoológico muy temperamentales que no soportan el manejo por sujeción y mueren fácilmente.

## GENERALIDADES

1. Por lo común la función respiratoria es adecuada durante la neuroleptoanalgesia. Empero se debe subrayar que los analgésicos, empleados son depresores de la respiración y causan problemas agudos, sobre todo en condiciones asmáticas y sobredosis.

2. Después de la administración intravenosa del antagonista al medicamento analgésico se produce una recuperación casi inmediata (de 15 segundos a dos minutos). Los animales deben ser capaces de caminar normalmente con un ligero grado de ataxia en más o menos dos minutos.

Esta rápida recuperación aporta provechosas ventajas desde el punto de vista práctico; sin embargo, hay que recordar que no existe analgesia una vez que el antagonista ha sido administrado. Esto último es un punto que no debe olvidarse antes de escoger la técnica neuroleptoanalgésica para cada caso.

Otro de los aspectos que aparecen durante la recuperación es el hecho de que el animal puede recaer y volver a entrar a un estado de profunda inconsciencia al poco tiempo después de administrado el antagonista de la anestesia (como la nalorfina y la diprenorfina). Esto suele ocurrir cuando la vida media biológica del analgésico es mayor que la vida media del antagonista.

3. Se puede decir que la neuroleptoanalgesia posee muchas ventajas. Entre otras, facilidad de administración, mínima capacidad tóxica, amplio margen de seguridad, protección contra emesis y choque, rápida recuperación con un estado posoperatorio sin excitación, fácilmente reversible y de poco efecto sobre el aparato cardiovascular.

4. En el caballo y el gato se presentan signos de excitación, lo cual contrasta con la relajación muscular presente normalmente durante la neuroleptoanalgesia del perro, conejo y hombre. Por otro lado, en el caballo es común observar fasciculaciones y tono muscular aumentados. Estos efectos son indeseables y a la vez pueden dificultar en gran medida la acción quirúrgica.

5. Los signos de excitación que se producen durante la administración de los medicamentos neuroleptoanalgésicos pueden ocurrir en todas las especies. En el perro aparecerán algunas ocasiones signos de hiperexcitación. Estos signos son menos pronunciados y de más corta duración cuando se utiliza la vía intravenosa en vez de la vía intramuscular.

6. Al igual que en la anestesia general, el estado neuroleptoanalgésico de un paciente sólo se establece mediante la observación clínica. Sin embargo, cabe aclarar que los signos utilizados para, valorar el estado de anestesia general no son aplicables del todo en la valoración de la profundidad del estado neuroléptico.

Algunos analgésicos producen constricción pupilar en unas especies y midriasis en otras. Por tanto el diámetro de la pupila no es un indicador confiable de la profundidad neuroleptoanalgésica. Asimismo los reflejos palpebral y corneal adquieren muy poco significado puesto que se observan muy positivos a pesar de que el reflejo pedal se encuentra abatido. En el caballo los reflejos oculares son lentos o no se presentan después de recibir una dosis neuroleptoanalgésica.

Los cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria como respuesta a los estímulos de dolor y quirúrgico pueden ser útiles para valorar la eficacia de la neuroleptoanalgesia en algunas especies. En el caballo, la frecuencia cardíaca puede exceder 100 por minuto después de inyectarle la mezcla neuroleptoanalgésica, la cual ya no se modifica al aplicar estímulos sensoriales, o si se modifica es difícil detectarla, pues ya está acelerado el corazón.

7. La neuroleptoanalgesia es una excelente premedicación a la anestesia general; sin embargo, si se usa en forma, podrían ocurrir dos efectos peligrosos:

a) Los efectos de depresión respiratoria se acentúan con anestésicos volátiles (como el halotano).

b) En el caso del caballo, y probablemente en otras especies, parece existir un incremento de la actividad simpatoadrenal lo que explica la taquicardia. Por otro lado, si se toma en cuenta que los agentes anestésicos como el halotano, cloroformo, tricloroetano, y ciclopropano sensibilizan el corazón a los efectos adrenérgicos precipitados por el sistema nervioso autónomo, el aumento de la actividad simpatoadrenal provocado por la

neuroleptoanalgesia inducirà arritmias ventriculares, sobre todo en el caballo. Estas arritmias dan lugar a extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

### COMBINACIONES

(Morfinomimético) (Butirofenona)

Fentanil - Droperidol (Innovar-Vet):

Cada ml contiene 20 mg de droperidol y 0.4 mg de fentanil.

Atropinizar antes.

Perro: 0.05-0.15 ml/kg por vía intramuscular.

Primates: 0.028-0.22 ml/kg por vía intramuscular.

(Morfinomimético) + (Fenotiazínico)

Etorfina - Acetilpromazina - Etorfina: 1-1.5 mg/animal.

Acetilpromazina: 20 mg/250 kg.

Esta combinación es útil para venados, rinocerontes, cebras, hipopótamos, etc.

(Morfinomimético) (Agente disociativo) (Parasimpaticolítico)

Etorfina - Fenciclidina - Hioscina

Etorfina: 1-1.5 mg/animal

Fenciclidina: 100 mg/250 kg.

Hioscina: 2.5 mg/250 kg

Util en primates pesados y animales muy nerviosos.

La fenciclidina (sernilan), hioscina (escopolamina), (etorfina-acetilpromazina) (inmobilón) en cada ml contienen 2.25 mg de etorfina HCl y 10mg de maleato de acetilpromacina.

### DOSIS

Vaca y caballo: 1.1 ml/100 kg de peso, por vías intramuscular o intravenosa.

Cerdo: 0.52 ml/kg de peso por vía intramuscular.

Otra combinación muy utilizada recientemente está dada por la azaperona y el metomidato. La azaperona es un neuroleptico derivado de las butirofenonas, y el metomidato (también llamado metoximon) es un derivado del imidazol, con potente acción hipnótica y muy poca toxicidad, además de poseer un efecto de relajación muscular bastante marcado. Estos dos agentes inducen una anestesia bien equilibrada con excelente analgesia en cerdos.

La combinación se aplica de la siguiente manera:

Azaperona por vía intramuscular 1 a 5.7 mg/kg, en promedio 2 mg/kg.

Metomidato por vía intraperitoneal 2.5 a 30 mg/kg, en promedio 10 mg/kg.

Metomidato por vía intravenosa 0.6 a 8.3 mg/kg, en promedio 4 mg/kg.

### AZAPERONA, STRESNIL (Jansen) Y METOMIDATO, HYPNODIL (Jansen).

Se inyecta la azaperona por vía intramuscular e inmediatamente después, o habiendo transcurrido cinco minutos, se inyecta el metomidato por vía intraperitoneal o intravenosa. Esta combinación resulta muy segura, pues casi no se conocen casos de muerte por ella cuando se usan las dosis terapéuticas recomendadas.

Además de su uso en cerdos, la azaperona se aprueba en combinación con fentanil y etorfina para la captura de animales salvajes, con resultados altamente satisfactorios a la fecha. En caballos se ha utilizado azaperona (0.2-0.8 mg/kg por vía intramuscular) en combinación con metomidato (3.5 mg/kg por vía intravenosa) para lograr anestesia. Los resultados han sido buenos, pero se presenta cierto grado de hemólisis que requiere una evaluación más detallada antes de recomendarla para este uso.

## HIPNOTICOS

Con éstos se deprime moderadamente el SNC y se disminuye la respuesta de los animales a los estímulos. Los medicamentos hipnóticos producen sedación cuando se aplican a dosis menores.

En general, cuando son administrados a las dosis recomendadas, no afectan al sistema respiratorio y circulatorio, ni siquiera al metabolismo.

Los medicamentos hipnóticos se usan preferentemente en el perro y en el caballo. Los de uso común son:

- Amobarbital (tuinal)
- Fenobarbital (aerotropina)
- Secobarbital (nidar, noctalil)\*
- Hidrato de cloral

(\*) De uso en humanos.

En veterinaria se usan como hipnóticos y sedantes, y el hidrato de cloral como anestésico.

## AMOBARBITAL

Barbitúrico de acción intermedia, llamado amital y amilobarbitón. No se usa para producir anestesia general. Se disuelve en agua a razón de 1:1 300. Su efecto dura de ocho a 11 horas. A dosis mínimas es útil contra la ansiedad general. Es muy útil para controlar los ataques convulsivos, sobre todo en perros envenenados con estricnina.

Ha de usarse con cuidado exista sospecha de disfunción hepática.

DOSIS: Es difícil establecer una dosimetría estricta con el amobarbital, debido a las variaciones individuales.

La dosis mínima sería 5 mg/kg y la máxima 10 mg/kg, pero debe ser individualizada, es decir, se ajustará a cada paciente según su temperamento e idiosincrasia.

Se administrará de preferencia por vía intravenosa en rumiantes y por vía oral en carnívoros y omnívoros.

Su uso está generalizado en el perro y el gato cada 12 horas (5-12 mg/kg).

## FENOBARBITAL

Barbitúrico de fuerte acción hipnótica y poca analgesia. Sus efectos son variables. Puede producir sedación moderada e inclusive anestesia. Esta respuesta está dada por la dosis y la vía de administración utilizadas.

En la práctica de la medicina de las pequeñas especies, con este medicamento se tratan convulsiones epileptiformes y otros problemas nerviosos, por ejemplo en el perro. La dosis debe ser ajustada individualmente. Se obtienen mejores resultados si se administran primero dosis moderadas cada cuatro horas, hasta obtener el nivel de sedación deseado. Al obtener este último, se alarga el intervalo entre cada dosis, tanto que en algunas ocasiones una sola dosis en el día llega a ser suficiente.

Al producir sedación el fenobarbital posee un amplio margen de seguridad.

Su metabolismo y eliminación se efectúan por vía hepática. Las disfunciones de este órgano obligan a una dosificación más cuidadosa y se sabe que el fenobarbital es uno de los inductores más potentes del sistema microsomal hepático. Por ello, la biotransformación de otros fármacos se acelera y su efecto terapéutico se altera.

En caso de sobredosis, se produce un paro respiratorio, seguido de paro cardíaco por falta de oxigenación sanguínea. En estos casos se aplicará de inmediato la respiración artificial y se continuará hasta que el animal respire por sí solo.

El fenobarbital se puede administrar por vía oral o parenteral, aunque la primera es la más segura porque la segunda exige aplicar dosis totales, lo cual es más arriesgado.

## INCOMPATIBILIDAD

Este medicamento es incompatible con ácidos y con hidrato de cloral.

Se almacenará en frascos bien cerrados.

DOSIS: Cerdos: de 0.25 a 1.5 g. Perros: de 30 a 300 mg. Gatos: de 15 a 60 mg.

**SECOBARBITAL** (quinalbarbitón, seconal).

Es un análogo del tiamilal sodico. Sedativo e hipnótico de acción corta cuyo efecto se establece poco después de administrarlo. De acuerdo con la dosis puede producir sedación leve o hipnosis profunda. Se administra por vía oral o rectal. Interfiere poco con el electrocardiograma.

Se administra por vía intravenosa a fin de inducir una hipnosis basal con la cual se obtenga anestesia local o regional, e inclusive general, para facilitar la intubación de la tráquea. En el perro y en el gato, a dosis totales varían de 60 a 400 mg, según el propósito y el tamaño del animal. Combinado con la mefenesina se ha utilizado para la anestesia del perro, pero la relajación músculo abdominal no es satisfactoria.

**HIDRATO DE CLORAL**  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})$

Sustancia cristalina, de olor característico muy parecido al del melón. Los cristales se tornan amarillos si se guardan en frascos de vidrio; sufre cierta descomposición al contacto con la luz. Los medicamentos alcalinos como los barbitúricos lo descomponen con gran rapidez al liberar cloroformo y un formato. Se recomienda que las soluciones de hidrato de cloral se preparen inmediatamente antes de usarlas. Fue el primer anestésico intravenoso inyectado a grandes especies, y hasta la fecha se considera como uno de los mejores hipnóticos para grandes especies sobre todo para el caballo.

**MECANISMO DE ACCION.** El efecto anestésico del hidrato de cloral parece ser producido por el alcohol tricloroetílico obtenido de una reducción química del medicamento inicial en el organismo. El hidrato de cloral no produce daño hepático.

Deprime el sistema nervioso central cuando inhibe los impulsos motores cerebrales y de la médula espinal.

Tiene la característica de abolir primero los centros motores y después los sensoriales. Por eso los animales, y en particular los caballos sufren primero de incoordinación motora, lo cual les produce miedo y tratan de defenderse. Por esta razón se aconseja que al administrar hidrato de cloral a los caballos se evite el ruido en los alrededores, además de cuidar que sus ojos estén tapados durante el periodo inicial de inducción a la anestesia y en las etapas tempranas de recuperación.

Cuando un caballo ha sido anestesiado con hidrato de cloral, existe depresión en los centros medulares, principalmente en el centro respiratorio y el cardiovascular. Por esta causa disminuye la frecuencia respiratoria y se produce vasodilatación periférica (no tóxicas) no afecta al miocardio.

Cuando se utilizan dosis subanestésicas no existe pérdida de sensibilidad al dolor.

Es irritante a los tejidos por ello no debe aplicarse localmente.

**USOS CLINICOS:** En el caballo se usa para:

a) Tratamiento sintomático de cólicos, porque produce sedación tanto cerebral como local, además de que posee propiedades carminativas y antizimóticas: carminativas porque impiden la formación de gases en el tubo digestivo y los expulsa al promover una relajación del cardias; antizimóticas porque inhiben la fermentación.

En el tratamiento del cólico se aplicará o administrará en una toma en bolos en el agua de bebida, después de un período de abstinencia de agua, o por sonda nasoesofágica.

b) Como premedicación basal para anestesia general, a razón de a 6 g/50 kg de peso vivo. Se prefiere en este caso la administración por vía intravenosa. Se administrará por vía oral después de un período de abstinencia de agua.

Una vez que el hidrato de cloral produce su efecto se pueden administrar en seguida los anestésicos generales o locales deseados. El efecto del H de C utilizado de esta manera dura aproximadamente dos horas. La duración del efecto depende también de la vía de administración utilizada. Se emplea de preferencia en el caballo y en la vaca (se puede en todos los animales).



c) Aunque el H de C no se debe usar más que en casos de hipnosis. Y como medio clínico de anestesia se administrará solamente por vía intravenosa. En caballos su uso será preferente, pero ocasional en vacas, ovejas y cerdos.

Se administra en solución al 10% (50 g en 500 cc de agua destilada o solución salina fisiológica). Por lo general se le añade 1% de citrato sódico (5 g por 500 cc) como anticoagulante.

Se debe preparar siempre más de lo necesario porque es posible que el animal resulte ser poco sensible al medicamento. Se administra por gravedad o a presión en más o menos 5 minutos, asegurándose de que la aguja este en la vena, o utilizando un catéter de plástico para evitar la irritación perivascular.

La administración de hidrato de cloral se efectuará inmediatamente antes de llegar al plano anestésico deseado, porque 10 a 15 minutos después de interrumpir su administración, la profundidad de la anestesia en el animal continuará hasta planos más profundos. Este período de latencia se debe a que no actúa como depresor del SNC, sino que primero debe transformarse a tricloroetanol en el hígado. El animal se mantiene anestesiado en recumbencia durante tres o cuatro horas.

El hidrato de cloral es posible administrarlo por vía oral si se mantiene el animal en ayuno total durante 24 horas (muy diluido).

d) En vacas se ha utilizado esporádicamente para el tratamiento de la acetonemia. La adrenalina no debe emplearse como estimulante cuando se usa hidrato de cloral como anestésico, sino que es aconsejable premedicar con atropina. El hidrato de cloral no es buen analgésico ni permite obtener una buena relajación muscular.

Para disminuir estas desventajas del fármaco en cuestión se ha combinado con otros depresores del SNC que dan lugar a dos mezclas.

### **HIDRATO DE CLORAL-SULFATO DE MAGNESIO**

Se logra una relajación muscular adecuada si se utiliza  $MgSO_4$  juntamente con hidrato de cloral. Aunque las proporciones de la mezcla varían con la preferencia de los clínicos (de 3:1 hasta 1:1), la más adecuada parece ser la proporción de 2:1 en solución. Esta contiene 12% de hidrato de cloral y 6% de sulfato de magnesio. Sólo se usa en el caballo y se debe administrar muy lentamente a razón de 30 cc por minuto, cuidando de no sobredosificar. Se debe dejar de administrar esta mezcla porque el hidrato de cloral sigue biotransformándose y aumentando su efecto y profundidad en la depresión del SNC. Existe otro riesgo: que se originen depresión cardíaca y respiratoria producidas por el sulfato de magnesio. Estos peligros se acentúan más si la mezcla se administra con mucha rapidez. El magnesio permite una inducción anestésica más veloz, más profunda y con menos excitación.

La anestesia con esta mezcla es de menor duración. Esto se debe a que el sulfato de magnesio se excreta rápidamente, lo que permite una pronta recuperación con menos signos de incoordinación. Los animales duran en recumbencia unos 30 minutos y la depresión del SNC es menos marcada.

#### **DOSIS**

Esta se administra lentamente por vía intravenosa y se interrumpe antes de llegar al plano anestésico deseado.

Cuando se utiliza la proporción de 2:1 se requieren de 200 a 400 cc de solución, según el tamaño y condición física del caballo. Tómese un tiempo de 10 minutos para administrar el total de la dosis.

### **HIDRATO DE CLORAL + MAGNESIO + PENTOBARBITAL**

Estos tres se combinan para obtener un efecto combinado de depresión anestésica del SNC, buena analgesia y relajación muscular.

La proporción original contenía 30 g de hidrato de cloral, 15 g de sulfato de magnesio y 6.4 de pentobarbital sódico, disueltos en un litro de agua.

Pero pueden hacerse las siguientes mezclas:

60 g de H de C + 30 g de sulfato de Mg + 6.4 g de pentobarbital sódico.

120 g de H de C + 60 g de sulfato de Mg + 6.4 g de pentobarbital sódico.

A estas mezclas se les añade 200 cc de alcohol etílico por litro para darles mayor estabilidad.

Recuérdese que estas soluciones deben ser utilizadas de inmediato después de prepararlas, porque el pentobarbital se hidroliza con rapidez y reacciona con el hidrato de cloral. Hay preparaciones comerciales de esta mezcla que, además de alcohol etílico, contienen propilenglicol y pentobarbital, con lo cual adquieren mayor estabilidad química.

Esta última combinación produce inducciones rápidas y buena relajación muscular. El paciente se recupera en unos 30 minutos con una buena coordinación muscular y analgesia.

DOSIS: De la mezcla inicial, o sea, la menor concentrada, se utilizan 600 para caballos y vacas por vía intravenosa. Las mezclas más concentradas se administran en cantidades proporcionalmente menores. Es decir, la 1/2 y 1/3 de 650 cc respectivamente. Para obviar efectos de inducción, se administra la mitad de la dosis con más o menos rápida (5 minutos) y la otra mitad poco a poco hasta obtener el efecto deseado. Conviene sujetar a las vacas en forma adecuada antes de administrar la mezcla anestésica.

EN AVES se utiliza el H de C (gallinas, grajos, pichones y periquitos) utilizando una combinación conteniendo 21.3 g de H de C, 4.8 g de pentobarbital y 10.6 g de sulfato de magnesio disueltos en 500 ml de una solución acuosa de propilenglicol y 9.5% de alcohol. En las aves mencionadas se utiliza una dosis de 0.22 a 0.25 ml por cada 100 g de peso vivo. La vía de administración es la intramuscular en la pechuga. El margen de seguridad de esta combinación es excelente, pero en los falconidos no es seguro su uso.

### **ALTESIN** (alfatesin, saffan, Ctl342)

Compuesto esteroide constituido por dos pregnanedionas: la (3 alfa-hidroxi-5 alfa-pregнено 11,20 diona) y la 21-acetoxi-3 alfa-hidroxi-5 alfa-pregнено-11,20 diona). Estos esteroides reciben el nombre de alfaxalona y alfadolona, respectivamente. Se usa principalmente como inductor de la anestesia en gatos, en los cuales ha mostrado un amplio margen de seguridad; cada ml de altesin contiene 9 mg de alfaxalona y 3 mg de alfadolona.

El altesin es compatible con preanestésicos como fenotiazinas, meperidina y atropina, y con la mayor parte los anestésicos, incluso los anestésicos inhalados. No se debe administrar con barbitúricos.

En gatos hace que descienda un poco la presión sanguínea, pero casi no muestra otras repercusiones. En aves también se ha utilizado con éxito, pero sólo resultó efectivo cuando se aplicó por vía intravenosa.

Es compatible con adrenalina, isoprenalina y relajantes musculares. En perros se contraíndica el altesin, pues el vehículo provoca liberación masiva de histamina y por tanto descenso brusco en la presión sanguínea y colapso vascular.

DOSIS: El altesin induce una anestesia de duración corta (5 a 10 minutos) y por ello se usa solamente en procedimientos quirúrgicos menores o en la inducción con anestésicos volátiles.

Gatos: dosis anestésica, 7.5-9 mg/kg por vía intravenosa.

Dosis hipnótica o sedativa, 12-15 mg/kg por vía intramuscular.

Se puede repetir la administración endovenosa de altesin a efecto si se desea prolongar la anestesia.

Aves: dosis anestésica, 10-14 mg/kg por vía intravenosa. Las aplicaciones intraperitoneal o intramuscular no son eficaces para inducir anestesia.

Peces: Se ha utilizado para anestesiar la trucha arcoiris y la cafe. Después de una tranquilización previa en una solución de benzocaina de 50 mg/l, se pesa y se inyecta la dosis de 18 a 36 mg/kg por vía intraperitoneal o intramuscular, I.M. el volumen de la solución no debe de exceder 0.2 a 0.3 ml porque se sale del sitio de inyección hacia el exterior. Los peces se recuperan de la anestesia en 2 horas.

## TRANQUILIZACION

Es el efecto producido por un grupo de medicamentos cuyas propiedades alteran el temperamento de un paciente al disminuir la respuesta de éste a los estímulos ambientales. Según la anterior definición, no son sedantes como los barbitúricos, el hidrato de cloral y otros depresores del sistema nervioso central. Pero según la dosis administrada puede sedar o deprimir a los animales. Algunos los denominan psicotrópicos.

Los medicamentos tranquilizantes se clasifican según su estructura y origen químico:

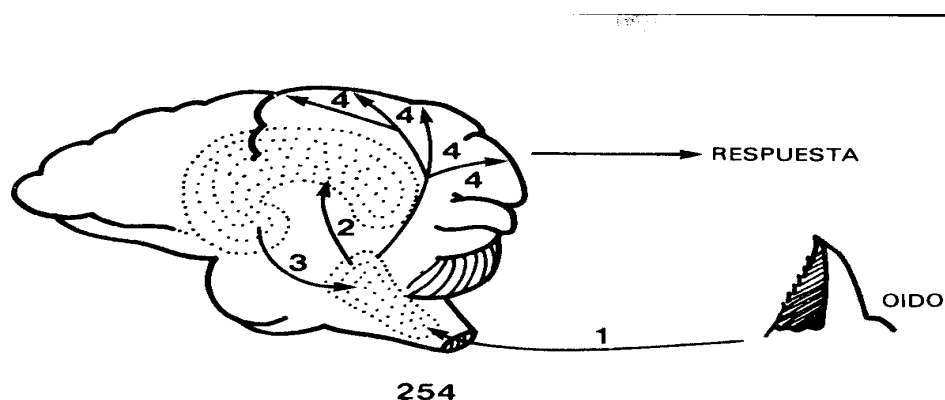
- Derivados fenotiazínicos, por ejemplo, clorpromazina.
- Derivados de la rawolfia; por ejemplo, reserpina (no se usa en nuestro medio).
- Derivados del propanodiol; por ejemplo, meprobamato (no se usa en nuestro medio).
- Derivados del difenilmetano; por ejemplo, benactizina (no se usa en nuestro medio).

Los tranquilizantes fenotiazínicos se ponen en primer lugar porque en general son el caballo de batalla para el médico veterinario en su práctica diaria y por tal motivo este grupo de compuestos lo veremos con un poco más de detalle.

## TRANQUILIZANTES DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA MECANISMOS DE ACCION

Poseen dos efectos: uno primario, a nivel del sistema nervioso central y otro secundario, a nivel del sistema nervios autónomo.

**EFFECTO PRIMARIO:** Deprime el sistema límbico (hipocampo y amígdala) al interrumpir las conexiones entre éste y la formación reticular, parece que en este sitio ejercen un bloqueo efectivo de la dopamina, en especial en los receptores excitadores DAe. En condiciones normales se activa esta vía para dar lugar a una activación en la formación reticular, que a su vez transmite la señal de la corteza y se reconoce un estímulo "peligroso" del ambiente.



- Estímulo que llega a formación reticular (FR).
- Estímulo que pasa de FR a sistema límbico (SL) donde se integra como peligro.
- Activación de FR por impulsos del SL de regreso.
- Paso de los impulsos de FR a la corteza cerebral.
- Respuesta al peligro.

En la figura:

se representa esquemáticamente un arreglo de los estímulos externos "peligrosos" y su integración.

Los fenotiazínicos bloquean el paso 3, y así la señal de peligro no es captada por la neocorteza.

**EFFECTOS COLATERALES:** Son muy variados y afectan al animal, sobre todo en sus funciones vegetativas; por ejemplo, poseen acciones adrenolíticas (bloqueadores de receptores  $\alpha$ ) y temblor por antagonizar la dopamina a nivel del ganglio basal. Son antieméticos e inhiben casi todas las secreciones hipofisiarias. Al bloquear los receptores  $\alpha$  invierten el efecto presor de la adrenalina y actúan sólo sobre receptores  $\beta$ . A este respecto

cabe poner de relieve que cuando el animal se encuentra bajo el efecto tranquilizante de un derivado fenotiazínico (Travet, Combelen, CDP), la liberación de la adrenalina produce hipotensión y no hipertensión, lo cual es el efecto normal esperado. Sin embargo, si el animal se encuentra anestesiado, el peligro consiste en que la hipotensión que así sucede conducirá fácilmente a una fibrilación ventricular y a la muerte, sobre todo en grandes especies (el caballo es el más susceptible a este fenómeno).

Otros efectos de los fenotiazínicos incluyen:

- \* Disminución de la presión sanguínea.
- \* Aceleración moderada de la respiración.
- \* Depresión marcada en los animales viejos, enfermos o débiles.
- \* Potenciación de los anestésicos generales.

En equinos el clorhidrato de propiomacina causa parálisis irreversible del músculo retractor del pene, y con ello el animal queda inutilizado desde el punto de vista reproductivo.

El efecto inverso de hipotensión causado por la adrenalina en presencia de fenotiazínicos, se soluciona con sólo proveerse de noradrenalina (levarterenol o norepinefrina) que sólo actúa sobre receptores  $\alpha$ . En caso de presentarse hipertensión excesiva, se utiliza nuevamente adrenalina para inducir el efecto depresor hasta la magnitud de que se desee.

La toxicidad de los fenotiazínicos aumenta en presencia de compuestos organofosforados.

En este grupo de medicamentos está incluida la xilazina (rompun): su núcleo químico general muestra una estructura semejante a la de los derivados fenotiazínicos (radical tiacina) sin embargo no garantiza que pertenezca a este grupo pero por conveniencia es incluida.

Los derivados fenotiazínicos sólo difieren entre sí por su efecto tranquilizante. Es importante destacar el hecho de que los fenotiazínicos solos NO son analgésicos en grado alguno.

#### **MALEATO DE ACETILPROMAZINA** (Acepromazina, Atrovet)

Su nombre químico es 2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil) fenotiazina.

Es más eficaz que la clorpromazina y la promazina. Al igual que todos los fenotiazínicos, induce una baja en la presión sanguínea y bloquea los receptores adrenérgicos  $\alpha$  vasculares. Uno de sus efectos indeseables son las arritmias cardíacas. En el perro produce un paro seno atrial de hasta 8 segundos, con una recuperación espontánea y sin daño aparente. Aunque éstas no pasan a mayores consecuencias en animales con cardiopatías, puede aumentar la gravedad, principalmente en perros, en los cuales induce además descenso de la frecuencia respiratoria. Por esta razón se ha recomendado el uso de atropina (0.045 mg/kg) antes de administrar acetilpromazina.

Se ha observado que impide el efecto fibrilatorio, arrítmico ventricular de la adrenalina y del halotano.

DOSIS: Perro: 0.5-1.5 mg/kg por vías intravenosa o intramuscular. No olvidar atropinizar. Para preanestesia, se recomienda 0.11 mg/kg.

No olvidar atropinizar.

Gato: 1.5-2.5 mg/kg por vías intramuscular o

intravenosa. Como preanestésico la misma dosis que el perro, y se informa que combinando con ketamina no ejerce efecto alguno. Caballo: 4.5-9.0 mg/100 kg por vías intramuscular o intravenosa.

Máximo 65 mg/caballo.

Para preanestesia: 15 mg/caballo, por vía intravenosa.

#### **CLORHIDRATO DE CLOROPROMAZINA** (largactil)

Se administra por vía intravenosa ya que la vía intramuscular es irritante e infunde poca confianza. Posee la característica de descomponerse con la luz, pero se sujeta a temperatura de ebullición sin que cambie sus propiedades químicas.

MECANISMO DE ACCION

Primario: bloqueo de la activación en la formación reticular por el sistema límbico.

Secundario: antiemético, antipirético, hipotérmico, potencia a hipnóticos, anestésicos y a algunos analgésicos, reprime los reflejos condicionados, antiadrenérgico, antihistamínico, produce vasodilatación periférica e hipotensión.

USOS: Sedante de animales agresivos, para transportarlos o intervenirlos quirúrgicamente. Facilita la inducción de anestesia. Reduce el riesgo de anestesia quirúrgica en pacientes débiles, viejos o enfermos. Evita mareos y vómitos durante viajes largos, sobre todo en el perro y el gato. Sirve de apoyo en el tratamiento de la insolación. Es eficaz como apoyo en el tratamiento del tétanos por su acción depresora central.

ADMINISTRACIÓN: La cloropromazina suele aplicarse a bovinos y equinos por inyección intramuscular profunda, pero se procurará que la dosis utilizada sea la mínima posible. Siempre se evitará la administración intravenosa de cloropromazina en los equinos porque origina una reacción de pánico y excitación que puede ser resultado del efecto hipotensor de este medicamento. Por esta razón, en el caballo conviene utilizar otro tranquilizante en lugar de cloropromazina. En el cerdo se administra por vía intramuscular o intravenosa; si es la primera, se prevendrá la posibilidad de acumulación en la grasa corporal. Puede producir inflamación y cojera.

En el perro se administra por vía oral o intramuscular, pero es más confiable esta última.

En el conejo produce atrofia muscular localizada en el sitio de la inyección.

Por lo general la cloropromazina empieza a ejercer su efecto depresor 20 a 40 minutos después de administrarla, pero en el caballo su efecto puede tardar hasta 90 minutos.

DOSIS: Administrada por vía intramuscular profunda en solución al 0.5%.

Bovinos: 0.5 a 1 mg/kg. Equinos: 1 mg/kg. Cerdos: 2 mg/kg.

Perros: 1 a 2 mg/kg. Gatos: 1 mg/kg.

Por vía intravenosa, en solución al 2.5% para efecto inmediato.

Cerdo y perro: 1 a 2 mg/kg.

Por vía oral: Perros: 5 mg/kg.

No se usará con hidrato de cloral ni con anestesia local o epidural. Tampoco cuando haya existido contacto con organofosforados.

No se usará en choque hipovolémico.

En perros se utiliza el clorhidrato de cloropromazina en obstetricia porque no deprime el centro respiratorio de los cachorros y su efecto se presenta de una a hora y media. Además no inhiben el parto. Su efecto dura hasta 24 horas.

### **CLORHIDRADO DE PROMAZINA (Sparine, C.D.P)**

Su nombre químico es 10-(3 dimetilaminopropil) fenotiazina HCL. Es incompatible con álcalis, metales pesados y agentes oxidantes. 1 gramo se disuelve en 3 cc de agua.

Encuentra aplicación especial en caballos. Pero cuando éstos están bajo el efecto de la promazina responden con exageración a los ruidos producidos en su alrededor (hiperacusia). Es menos potente y menos tóxico que la cloropromazina. Al administrarlo por vía intravenosa se debe cuidar que la sangre sustraída y depositada en la jeringa no sea inyectada en el torrente circulatorio, porque el contacto prolongado de la promazina con la sangre causa la desnaturalización proteica de ésta, la cual al ser inyectada hacia el torrente circulatorio da lugar a un choque de velocidad medicamentosa por microtrombosis alveolar difusa. Esta trombosis múltiple provoca la liberación de histamina, la cual induce broncoconstricción e hipotensión. Esta última se agrava con el estado de tensión del animal al sentir el cambio en la liberación de histamina.

DOSIS: Intravenosa o intramuscular, 1 a 2 mg/kg en caballos. Cuando se presenta la necesidad de intervenir quirúrgicamente a un caballo durante la práctica clínica de campo y no se tiene un equipo de anestesia adecuado, se seguirá el siguiente procedimiento para anestésiar al animal.

1. Se tranquilizará el caballo con clorhidrato de promazina por vía intramuscular, mediante la aplicación de 350 a 500 mg para un peso de unos 450 kg, y se esperará 10 minutos.

2. Se administran 300 cc de hidrato de cloral al 7%. (Véanse usos y aplicación del hidrato de cloral). Una vez que el animal está en recumbencia, se procede a intervenirlo. Si se recupera antes de terminar, se le administrará pentotal intravenoso para mantener la anestesia el tiempo necesario.

En el perro se recomienda una dosis de 2 a 6 mg/kg. En gato la dosis es similar a la del perro.

### **CLORHIDRATO DE PROPRIOMAZINA** (Tranvet, Combelen)

Los preparados comerciales, a pesar de exhibir diferentes nombres químicos en sus presentaciones, no difieren entre sí (Tranvet y Combelen). Provocan hasta 1% de respuestas paradójicas en el perro y se tienen informes de la incidencia de parálisis del músculo retractor del pene en bovinos y caballos. La parálisis del pene parece ser irreversible en el caballo.

Su mecanismo de acción y efectos colaterales son similares a los de los medicamentos anteriores.

Se aplican por vía intramuscular e intravenosa. No se recomienda aplicar la propiomazina por vía subcutánea.

DOSIS: Intramuscular o intravenosa.

Perro: 0.54 a 2 mg/kg. Gato: 1 a 4 mg/kg. Caballo: 0.1 a 0.2 mg/kg.

Vaca: 0.25 a 1.0 mg/kg. Cerdo: 0.5 a 1.0 mg/kg. Oveja: 0.5 a 1.0 mg/kg.

La mezcla de este compuesto con otros sedantes analgésicos da lugar a respuestas paradójicas.

### **XILAZINA** (Rompun)

Es el único que tiene efectos analgésicos similares a los de la morfina y produce un estado de sedación con buena relajación muscular<sup>15,27,32,40,41</sup>. Es aplicable en el perro, gato, caballo y animales salvajes. Es también muy útil en los bovinos y se considera que en éstos ejerce un efecto rápido y seguro. Se utiliza combinado con pentotal en el caballo, sobre todo para efectuar operaciones de corta duración. Esta combinación se prepara de la manera siguiente:

1. Atropinizar (0.045 mg/kg por vía S.C.).
2. Treinta minutos después de atropinizar se administra xilazina intravenosa (0.8 mg/kg).
3. Cinco minutos después de la xilazina se aplica tiopental intravenoso (3.5 a 5.0 mg/kg).

DURACION DE SU EFECTO: Aplicado por vía intravenosa en el caballo, en dosis de 0.75 a 1.5 mg/kg, su acción tiene una duración de 25 a 90 minutos.

En bovinos, a dosis de 0.6 mg/kg, produce recumbencia en decúbito ventral 10 a 12 minutos después de la aplicación intramuscular, y su duración es de 120 a 180 minutos, o más.

Los bovinos así tratados no se prestan con facilidad para el descornado porque su cuello se flexiona en sentido lateral. Además se ha observado que inhibe los movimientos del rumen, aunque esto no constituye un serio problema clínico si se vigilan hasta su recuperación. Se debe tener cuidado de no medicar con xilazina a las vacas preñadas en el último trimestre debido a que pueden inducir el aborto con retención placentaria. Debido a que la xilazina produce un aumento en la producción de orina no debe usarse en animales que tienen enfermedades emaciantes o en presencia de obstrucción o enfermedad renal.

En animales de zoológico se aplica la xilazina a larga distancia con un dardo; produce su efecto en las diferentes especies, de acuerdo con las siguientes dosis:

Venados: 2.2 mg/kg.

Felinos grandes: 8.4 mg/kg.

Lobos: 6.9 mg/kg.

Recuérdese que los antílopes son hipersensibles; la hiena y el bisonte europeos son poco sensibles. En los equinos salvajes sus efectos no son muy satisfactorios.

DOSIS: Caballo: 0.8-1.5 mg/kg por vía intravenosa o intramuscular.

Ovinos y bovinos: 0.6-0.8 mg/kg por vías intravenosa o intramuscular.

Cerdos, perros y gatoss: 1.0 mg/kg por vías intravenosa o intramuscular.

El mejor antídoto para la sobredepresión por xilazina en el perro es la yohimbina por su capacidad bloqueadora adenérgica Ó2 y asimismo se puede utilizar la 4-amino primidina.

Combinaciones con ketamina permiten una anestesia ideal sobre todo para animales viejos o aquellos que presenten un riesgo quirúrgico. A nivel de campo para cirugía de perros y gatos la combinación xilazina- ketamina es excelente.

En caballo la premedicación con xilazina en dosis de 1.1 mg/kg y seguida de una dosis de 2 mg/kg de ketamina producen una anestesia de corta duración ideal para intervenciones quirúrgicas cortas (castración).

En aves la aplicación I.M. de xilazina produce una sedación profunda. En la gallina sedación ligera se produce con 10 mg/kg I.M.

## **BUTIROFENONAS**

Haloperidol, azaperona y droperidol son los prototipos de este grupo de tranquilizantes, que se utilizan de preferencia en el hombre y el perro. Sin embargo, en veterinaria la azaperona se ha aplicado en forma extensiva en la clínica porcina y equina.

**MECANISMO DE ACCION:** Su efecto parece estar relacionado con una acción bloqueadora de los receptores dopaminérgicos cerebrales. Sus efectos sedativos se pueden bloquear fácilmente con 4-aminopirimidina y naloxona, que al ser aplicados de manera conjunta pueden antagonizar el efecto de la combinación fentanil-droperidol.

El droperidol se usa principalmente para lograr la neuroleptoanalgesia cuando se le combina con fentanil. (Véase neuroleptoanalgesia).

### **DROPERIDOL**(dihidrobenzoperidol)

Se usa en veterinaria combinado con el fentanil para la anestesia del perro.

Este fármaco pertenece a la clase química de las butirofenonas. Son piridinas sustituidas y este medicamento es una tetrahidropiridina. El droperidol tiene una potencia 400 veces mayor que la clorpromazina. También tiene una acción bloqueadora adrenérgica alfa importante. Es notable la potenciación de barbitúricos, en especial tiopental, y fármacos narcóticos. Dentro de su farmacodinamia tiene un inicio de acción lento, de tres a ocho minutos, después de su inyección intravenosa; el efecto máximo se observa a los 15 minutos. Es usual que la acción óptima se prolongue durante tres a seis horas.

En el posoperatorio se observa cierto malestar leve que puede persistir 24 hrs. Se reduce al mínimo con dosis bajas únicas de 0.15 mg/kg. Es necesario reducir dosis en pacientes ancianos, débiles ó con mayor riesgo quirúrgico.

### **AZAPERONA**

Es una butirofenona de corta duración (2 a 3 horas), produce una baja de la presión y excitación inicial seguida de buena sedación. Sus efectos farmacológicos son similares a los del droperidol<sup>21</sup>.

Se usa para disminuir la agresividad de las cerdas en dosis de 1.5 mg/kg y para inmovilización se puede usar en dosis de 5 a 10mg/kg.

Su vía de administración es exclusiva intramuscular. Cuando se administra por la vía intravenosa puede producir excitación.

La azaperona se usa junto con el metomidato (estresnil-hipnodil) para inducir anestesia y analgesia en cerdos. Además, se ha utilizado de modo individual para disminuir la agresividad en cerdos y manipular sementales de gran tamaño en procedimientos no quirúrgicos. Las dosis utilizadas varían: la baja: 0.4-1.2 mg/kg por vía intramuscular; la mediana: de 2 mg/kg por vía intramuscular, con la cual se presentará somnolencia y

postración; y la alta: a dosis de 4-8 mg/kg, con la cual el animal queda en un estado de sedación profunda. Se utiliza en procedimientos de manejo menores. Los animales pueden caminar o ponerse en pie, pero un fuerte estímulo doloroso los hará responder agresivamente.

Con la azaperona se controla a los caballos difíciles, a dosis de 0.7 a 0.9 mg/kg por vía intramuscular. Entre sus pocos efectos colaterales se cuenta taquicardia moderada. Además, se debe tener cuidado en la dosificación de adrenalina, pues la azaperona también bloquea (como los fenotiazínicos) los receptores adrenérgicos Ó vasculares.

### **DERIVADOS DE LAS BENZODIAZEPINAS**

Entre los derivados utilizables de las benzodiazepinas se pueden mencionar el valium o diazepam, el librium o clordiazepóxido, el midazolam, el zolazepam y el flumazenil. Una de sus principales ventajas consiste en inducir relajación muscular, por lo que se les utiliza como primera opción en epilepsia y rigidez muscular asociada con problemas de origen central (en el SNC). Su mecanismo de acción está relacionado un efecto agonista sobre sitios receptores para las benzodiazepinas, receptores que tienen como función potenciar los efectos del GABA (neurotransmisor inhibitorio). En el hombre se usan para tratar la ansiedad, pero no muestran efectos notables en los pacientes psicóticos. En animales se utilizan para tratar problemas de miedo principalmente. Se ha dicho que su efecto sobre el comportamiento es intermedio entre el de los barbitúricos y el de los fenotiazínicos.

A dosis elevadas estos compuestos originan un estado en el cual no hay respuesta a estímulos externos. A dosis más elevadas se pierden los movimientos propioceptivos y se induce depresión respiratoria. Estos compuestos no son hidrosolubles. La inyección intramuscular es muy dolorosa y por ello se prefiere la vía oral, por medio de la cual se obtienen niveles adecuados que duran hasta 48 horas. Al igual que los fenotiazínicos, aumentan el efecto de los barbitúricos. Pronto se utilizarán como reductores de temor, agresividad y ansiedad en perros, gatos y cerdos. Además se utiliza para convulsiones epileptiformes y espasmos musculares, y también como medicación preanestésica.

El autor ha encontrado especial aplicación del diazepam para el tratamiento de la convulsiones provocadas por la estircina en el perro, en casos de envenenamiento accidental o malicioso, el procedimiento a seguir: administrar una ampollita de diazepam por vía intravenosa si los perros están sufriendo una convulsión exagerada, inmediatamente después de la aplicación intravenosa del diazepam (valium) la convulsión cesa, cuando la convulsión se vuelve a hacer aparente se vuelve a aplicar otra ampollita. La medicación se discontinúa cuando el perro deja de presentar signos convulsivos. Cuidese de hidratar al paciente para permitir la excreción renal de la estircina.

**DOSIS DE DIAZEPAM:** Cerdo y perro: 4-40 mg/animal vía intramuscular o intravenosa.

Gato: 0.5 mg/kg vía intravenosa antes de la inyección de ketamina.

**DOSIS DE CLORDIAZEPOXIDO:** Perro y gato: de 5-50 mg/animal vía intravenosa o intramuscular, 3 a 4 veces al día.

### **MIDAZOLAM**

Es hidrosoluble no irritante, se absorbe bien por vía intramuscular o subcutánea. Desde el punto de vista físico es compatible con muchas otras soluciones. No presenta efectos cardiovasculares. En ocasiones se puede observar una ligera hipotensión, asimismo una depresión respiratoria leve con periodos de apnea, sobre todo después de la inyección intravenosa de una dosis total (bolo) y sobre todo cuando se combina con otros agentes depresores respiratorios.

Uso clínico: Sus efecto tranquilizantes no son de confianza, y sus efectos adversos que se discutan enseguida, se combinan con los de otros medicamentos, potenciándose entres si para la prevención o el tratamiento de las convulsiones; asimismo poseen un efecto de relajación muscular leve.



Efectos adversos: En los animales medicados se puede observar excitación o agresión cuando se administra solo. Parece que parece facilitar la presencia de comportamiento no observable previo.

Su efecto dura de 15 a 45 minutos.

### **ZOLAZEPAM**

Es un medicamento que presenta características farmacológicas dependientes de la especie en la cual se aplica. En medicina veterinaria se combina con la tiletamina (en partes iguales) para hacer una mezcla disociativa (Telazol), produciendo analgesia e inmovilización con relajación muscular y tranquilización

### **FLUMAZENIL**

Es un medicamento que se utiliza como antagonista de las benzodiazepinas pero su costo es elevado.

### **DETOMIDINA (Domosedan)**

Este medicamento con un efecto proporcional a la dosis. Produce buena sedación para intervenciones cortas, castraciones o reparaciones quirúrgicas<sup>1,2,9,26,36,37,38,43</sup>. Es considerado como del tipo de los imidazoles. Parece que sus propiedades analgésicas están mediadas por dos mecanismos:

1. Ejerce un efecto antiinflamatorio debido a su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, y
2. y un efecto sobre el SNC inhibiendo la transmisión de los impulsos de dolor. Es probable que ejerzan un efecto agonista a nivel de los receptores  $O_2$ . En ratones produce una depresión del SNC con dosis orales de 1 mg/kg utilizando la prueba de Irwin. En la gallina produce un efecto hipnótico. Pero ratones y ratas parece no producir un verdadero efecto hipnótico. Sin embargo en las ratas producen efecto simpatomiméticos como piloerección y exoftalmus, además de disminuir la presión arterial en dosis de 10 a 300  $\mu$ g/kg pero la aumenta cuando se utilizan dosis mayores.

En las especies domésticas la detomidina ejerce excelentes efectos sedantes (caballos, vacas, ovejas y cabras) pero es menos efectivo en otras (cerdos, perros y gatos).

Al compararse su efecto sedativo contra xilazina en caballos y vacas, la detomidina ofrece mejores ventajas. La detomidina induce sedación en 5 a 15 minutos facilitando el manejo, y permaneciendo de pie. El efecto sedativo es proporcional a la dosis,

### **ETOMIDATO**

Es un medicamento no barbiturato de acción ultracorta para aplicación intravenosa. Se ha utilizado para la inducción a la anestesia en humanos, en perros y en gatos. Es inactivado por metabolismo hepático rápido, lo que permite una recuperación rápida, además de que no produce efectos acumulativos cuando se administra en dosis repetidas o por infusión intravenosa.

No produce cambios en la frecuencia cardíaca, en presión arterial ni en rendimiento del músculo cardíaco. Pero se reporta que en algunas especies de perros (greyhounds) induce bradicardia, hipotensión y contracciones ventriculares prematuras aisladas. Es muy caro, inhibe función adrenocortical.

### **FENTANIL**

El fentanil es un  $\mu$  agonista, que primero se utilizó combinado con droperidol. En la actualidad en administración intravenosa, es de 75 a 125 veces más poderoso que la morfina. No provoca la liberación de histamina. Sus efectos sobre el aparato cardiovascular son mínimos, pero en ocasiones se puede presentar algunas bradiaritmias con depresión respiratoria. La duración de su efecto es de 45 a 60 minutos.

## ANESTESIA GENERAL CON BARBITURICOS

El objetivo de la anestesia general es insensibilizar al paciente para intervenirlo quirúrgicamente, disminuyendo su nivel de conciencia tanto interna (somatosensorial propia) como externa (con el ambiente), por medio de la administración de medicamentos anestésicos<sup>6,10,13,14</sup>.

En este capítulo se considerará el tema de la anestesia general inducida con barbitúricos y se explicarán sus principios y aplicaciones desde los más comunes hasta los más sofisticados. Para lograr este objetivo se seguirá el siguiente orden:

1. Anestesia general con barbitúricos.
2. Anestesia general con anestésicos volátiles.
3. Anestesia general con premedicación inducida por barbitúricos y sostenida con anestésicos volátiles.
4. Anestesia general con premedicación, inducida con barbitúricos o relajantes musculares, o con ambos, y sostenida con anestésicos volátiles.

## LOS BARBITURICOS

Los barbitúricos son depresores del SNC y tienen un efecto inhibitor específico a nivel de la formación reticular, lo que impide el paso de estímulos a la corteza y al sistema límbico.

Las características que muestra el grupo consiste en que son sustancias blancas o amarillas (en caso de tener azufre), inodoras y de sabor amargo. Sus sales sódicas son muy solubles en agua; asimismo son alcalinas, higroscópicas y se hidrolizan al estar en contacto prolongado con el agua. También se descomponen si entran en contacto prolongado con el aire, el calor y la luz. Químicamente se basan en la molécula de la malonil urea, o ácido barbitúrico, la cual por isomerismo da lugar a los diferentes barbitúricos conocidos.

**ACCION DE LOS BARBITÚRICOS:** La acción primaria la ejercen sobre el SNC, donde producen un efecto depresor. Este efecto se atribuye al núcleo básico o ácido barbitúrico, el cual por sí solo no puede producir efectos de depresión, pero si se le añaden grupos alifáticos o cíclicos en R1, R2, entonces deprime al SNC. La acción secundaria está dada por las cadenas laterales o de sustitución en R1, R2 y R5. Estas modificaciones químicas del núcleo básico dan lugar a las diferencias en la velocidad de absorción, biotransformación y excreción, y determinan la duración del efecto depresor sobre el SNC, su dosis e indicaciones, entre muchas otras características de los diferentes barbitúricos existentes. Esto se puede ejemplificar con un barbitúrico de acción prolongada y otro de acción ultracorta. En este último caso la sustitución de un átomo de azufre por uno de oxígeno da lugar a un compuesto muy liposoluble y de rápida acción. **MECANISMO DE ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** El mecanismo de acción a nivel del sistema nervioso central se explica por la inhibición de la función de las neuronas ubicadas en la formación reticular en las partes anatómicas llamadas lemniscos, tal parece que interfieren con la función del ácido  $\beta$ -aminobutírico. Esto impide captar los estímulos del ambiente y por tanto la corteza cerebral no integra al individuo con el ambiente.

En ocasiones se observa que los barbitúricos a dosis muy pequeñas provocan aumento del dolor y excitación general. Esto es debido a la inhibición de las neuronas inhibitoras que son más sensibles a la acción de los barbitúricos. La inhibición de los sistemas de inhibición da lugar obviamente a excitación y aumenta la capacidad de percepción del dolor. Este efecto desaparece al aumentar la dosis e inhibir los sistemas activadores de la formación reticular.

Vale la pena puntualizar que la velocidad de inhibición de la formación reticular, y por ello de la corteza, dependerá de la velocidad con que pase el barbitúrico de la sangre al SNC. Esta velocidad depende de la liposolubilidad del compuesto. Sin embargo, se aumenta dicha velocidad si se administra glucosa al paciente. La glucosa en este caso actuaría como transportador e induciría una depresión no controlada y quizá peligrosa para el SNC.

Si la cantidad de barbitúrico es elevada en el SNC, se tenderá a provocar la depresión de la función más primitiva de la formación reticular, esto es, la respiración.

**OTROS EFECTOS DE LOS BARBITÚRICOS:** El principal efecto colateral que producen es la depresión del centro respiratorio y la alteración de la integridad del sistema cardiovascular. Es muy común que después de administrar una dosis anestésica de un barbitúrico se produzca un cese espontáneo y temporal de la respiración (apnea transitoria). Esto sucede con mayor frecuencia con los anestésicos de acción ultracorta que poseen un período de inducción de unos cuantos segundos. Por lo general la apnea dura poco y los animales reanudan la respiración de modo espontáneo. Cuando no sucede así, se debe dar respiración artificial al animal hasta que respire por sí mismo.

He aquí la explicación de lo anterior: cuando se deposita el anestésico en el torrente sanguíneo, se producen elevadas concentraciones del mismo en el SNC, lo que afecta al centro respiratorio, y la respiración se reanuda cuando el medicamento entra en estado de equilibrio con los demás compartimientos orgánicos.

El paro respiratorio no es motivo de alarma porque el animal se mantiene vivo mientras se le administre respiración artificial, ya que el corazón continúa funcionando normalmente. Los animales que mueren, mueren por anoxia.

Ahora bien, si durante la anestesia general los animales son llevados a planos anestésicos muy profundos entonces SI se produce depresión del centro VASOMOTOR del bulbo raquídeo. En consecuencia, se presenta vasodilatación periférica que da lugar a su vez a un estado de choque, además a una pérdida excesiva de calor (es recomendable abrigar a los animales anestesiados).

### **ASPECTOS GENERALES SOBRE LA FARMACOLOGIA DE LOS BARBITURICOS**

Como se mencionó, la estructura química de un barbitúrico determina la duración de su efecto depresor, la velocidad de biotransformación, la capacidad de su unión a proteínas plasmáticas, etc. Por ello, según su duración anestésica se dividen en tres clases: a) larga duración, b) corta duración, c) duración ultracorta.

a) **Larga duración.** Se absorben rápido y totalmente en el tubo digestivo, además de que administrados por vías oral o parenteral su efecto se establece con lentitud y la depresión que producen en el SNC no es tan grande como la producida por los barbitúricos de acción más corta. El efecto de los que estamos estudiando también se debe a su lenta excreción renal (algunos requieren siete a 10 días para ser eliminados), lo cual conlleva a problemas de acumulación medicamentosa si no se dosifican con cuidado. Si es necesario medicar animales con estos compuestos durante largos períodos (días o meses) su administración se suspenderá cuando los animales muestren signos de incoordinación.

b) **Corta duración.** Se absorben bien y rápidamente por cualquier vía que sean administrados. Su efecto se establece con rapidez y dura varias horas. La depresión que ejercen sobre el SNC se varía al gusto, desde una sedación ligera hasta una anestesia muy profunda, lo cual se logra fácilmente con sólo hacer variar la dosis o la vía de administración. Estos medicamentos son biotransformados en el hígado por procesos oxidativos en las cadenas laterales del carbono número 5 del ácido barbitúrico original. También son excretados por el riñón.

c) **Duración ultracorta.** Son rápidamente biotransformados, por lo cual se prefiere sólo la administración parenteral, casi exclusivamente por la vía intravenosa para que su efecto se haga evidente segundos después de haber sido administrados. Su corta duración se debe a que son rápidamente biotransformados en el hígado, además de que su afinidad por el tejido graso es mayor que aquella con la cual se almacenan, de modo que queda poca cantidad para efectuar el cerebro y la médula espinal. Los animales muy flacos son más susceptibles a estos medicamentos, por la falta de tejido. Los animales muy jóvenes también son muy susceptibles por su poca capacidad de biotransformación y excreción. La biotransformación se logra por sulfoxidación (oxidación del radical sulfato aunque se tiene conocimiento de cierto grado de hidrólisis del anillo barbitúrico).

## BARBITURICOS MAS USADOS EN NUESTRO MÉXICO

Fenobarbital (acción prolongada)  
Pentobarbital sódico (acción corta)  
Pentotal sódico (acción ultracorta)  
Tialbarbitón sódico (acción ultracorta)  
Tiamilal sódico (acción ultracorta)

### FENOBARBITAL

Es de acción prolongada y de nombre químico ácido 5-etilfenil barbitúrico. Se absorbe y se excreta lentamente, lo que produce una sedación muy prolongada. Una sola dosis tarda días en excretarse.

USOS: Su efecto prolongado no permite su uso como anestésico general. Se emplea como anticonvulsivo en el tratamiento de enfermedades nerviosas en pequeñas especies, sobre todo en los síndromes nerviosos del perro, debido a virus neurotrópicos (moquillo), o para producir sedación en cachorrillos que sufren convulsiones o ataques de histeria cuando tienen problemas digestivos causados por la dentición, parásitos, etc. Si se combina con analgésicos como la aspirina, sirve para abatir el dolor y la irritación de origen cutáneo.

### DOSIS

Usar sólo en pequeñas especies.

Perro: oral 30-130 mg tres veces al día. En cuanto se observan síntomas de incoordinación o incapacidad de subir o bajar escaleras se interrumpirá la administración y hasta que esté normalizado el animal. Luego se utilizarán dosis menores.

Se recomienda en cesáreas de cerdas a término, con productos ya muertos, administrándolo por vía intravenosa a una concentración de 6%.

### PENTOBARBITAL SODICO (Nembutal, Anestosal)

Este derivado del ácido barbitúrico se utiliza con mucha frecuencia por el médico veterinario en el consultorio de pequeñas especies. Pertenece al grupo de los anestésicos de acción corta. Se absorbe bien por cualquier vía de administración, excepto la subcutánea. El estado de inhibición de las funciones nerviosas es proporcional a su concentración en el organismo<sup>23,44,47</sup>.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Por lo general se utiliza la vía intravenosa, aunque también cualquier otra vía. Hay que recordar que es muy alcalino y da lugar a induraciones y abscesos estériles si se aplica por vía intramuscular.

Se recomienda administrar pentobarbital por vía intravenosa, primero la mitad de la dosis total en 10 segundos, luego mililitro en mililitro de la solución, observando los signos de anestesia hasta obtener la profundidad deseada. Este procedimiento además de tedioso es muy molesto, porque los animales (perros) sufren estados de excitación durante la fase inductora, lo cual es desagradable por el forcejeo y los aullidos espontáneos que se suceden. En múltiples experiencias se ha observado que conviene computar la dosis total y administrar 3/4 o 4/5 de ella en forma rápida (no más de 5 segundos), y así los animales pasan de inmediato a los planos de anestesia quirúrgica deseable sin problemas de tensión e inducción.

Cabe señalar que suelen presentarse períodos de apnea de breve duración, lo cual no debe causar alarma, pues al dar respiración manual pronto se reanuda su respiración. Una vez producida la anestesia se cuidará que los animales no pierdan mucho calor. Esto se logra con sólo cubrirlos o proporcionarles una fuente de calor.

La duración del efecto anestésico en el perro es de dos a tres horas y algunas veces más.

En otras especies no es recomendable (sólo combinado con hidrato de cloral en el caballo).

La dosis fluctúa entre 25-30 mg/kg por vía intravenosa para perros.

En aves el pentobarbital no se considera seguro.

**PENTOTAL SODICO** (Tiopental sódico)

Compuesto muy inestable que se envasa casi al vacío o en atmósfera de nitrógeno para evitar su descomposición.

Cuando se disuelve en agua para anestésiar a un animal, debe utilizarse de inmediato porque unas cuantas horas después se hidroliza. Sin embargo, si se guarda en refrigerador servirá hasta dentro de las siguientes 24 a 48 horas después de su disolución en agua.

Siendo un barbitúrico de acción ultracorta se prefiere utilizarlo como inductor de anestesia general en grandes especies, o combinando con gliceril guayacol éter en el caballo.

En pequeñas especies se utiliza para intervenciones quirúrgicas de corta duración, pero si la intervención dura más de 30 a 35 minutos, se requerirán dosis subsecuentes para mantener el nivel de anestesia adecuada.

Se prefiere administrar el pentotal por vía intravenosa. Cuando se administra por esta vía produce efectos similares a los del pentobarbital. Sin embargo, su duración es muy corta y el efecto de una sobredosis también se hace evidente inmediatamente después de administrarlo. Afecta sobre todo el centro respiratorio. Esto no debe ser causa de alarma porque su corta duración permite reanudar espontáneamente la respiración más o menos en un minuto.

Se recomienda administrar primero la mitad de la dosis y el resto después. Esto no es práctico porque los animales muchas veces pasan por el estado de excitación, lo cual es muy molesto. Conviene administrar el total de la dosis de un golpe y en seguida valorar el estado anestésico alcanzado. Si se presenta apnea, se le administra respiración al animal hasta que reanuda la respiración por sí mismo. Si la anestesia es muy ligera se le administran dosis subsecuentes hasta alcanzar el plano requerido.

En el gato se ha observado que como inductor de la anestesia produce un abatimiento total del reflejo laríngeo, lo que permite que la intubación endotraqueal se lleve a cabo sin contratiempo.

En el perro y el gato la recuperación total se produce en una a dos horas, sin problemas de forcejeo, como sucede con el pentobarbital, aunque en los animales jóvenes el tiopental logra un efecto tan largo como el pentobarbital.

En caballos, la inyección intravenosa rápida de tiopental produce una buena anestesia quirúrgica. Sin embargo, tiene una desventaja al recuperarse el animal recupera primero la conciencia y después su capacidad motora, lo que provoca un forcejeo inútil y peligroso.

En el ganado bovino también se utiliza el tiopental como anestésico, sólo hay que someter a estos animales a un período de ayuno total no menor de 12 horas para evitar la regurgitación y la muerte por asfixia al respirar lo regurgitado. El temperamento calmado de los bovinos permite una recuperación suave y sin problemas. También produce un efecto similar en cabras y cerdos. Si se desea anestésiar bovinos muy jóvenes no debe olvidarse que en este caso la duración del efecto es similar a la del pentobarbital.

En perros muy viejos se observa debilidad del tren posterior, persistente hasta por 36 horas después de la recuperación.

El tiopental se indica con seguridad para intervenciones quirúrgicas de corta duración, toma de rayos X, palpación en animales difíciles, endoscopia, curaciones, etc.

**TOXICIDAD** El tiopental se distribuye y fija rápidamente en los tejidos del organismo y luego se metaboliza poco a poco. Puede encontrarse el fármaco o sus metabolitos en la sangre y orina aún 30 días después de administrado. Se le considera un anestésico de amplio margen de seguridad.

**DOSIS** Grandes especies: 1 g por cada 100 kg de peso.

Oveja y cerdo: 10 a 15 mg/kg.

Perro y gato: 18 a 20 mg/kg.

Aves dosis promedio 15 mg/kg, en gallinas no mas de 18 mg/kg y en pichones no es útil.

**TIALBARBITON SODICO** (Kemithal)

Es un tiobarbitúrico de acción ultracorta. Una vez en solución posee un pH de 10.5, es muy inestable y se debe preparar inmediatamente antes de su uso. Sus propiedades son muy similares a las del tiopental, pero su potencia es menor. Se necesita el doble de la dosis para producir un nivel anestésico similar al producido con tiopental.

Es útil para producir anestésias de cinco a 10 minutos de duración.

Se ha observado que produce menos problemas respiratorios que el pentotal.

#### USOS Y DOSIS

Preferentemente se ha usado en perros, gatos y ovejas, aunque también algunas veces en caballos. En el perro y el gato se administra por vía intravenosa en dosis de 40-80 mg/kg, según la duración anestésica deseada. En la oveja se aplica también por vía intravenosa a razón de 50-60 mg/kg que producen una anestesia adecuada y de corta duración (10-15 minutos). Asimismo, la recuperación es más rápida que con el tiopental. Se debe cuidar el ayuno de las ovejas, por lo menos de 12 horas, para evitar problemas de regurgitación. En el caballo se utiliza sólo como inductor de la anestesia, a razón de 2 g/100 kg de peso. Sin embargo, en esta especie produce fácilmente apnea. Además, su efecto perdura hasta una hora, lo cual no es ventajoso.

Es preferible el tiopental.

#### TIAMILAL SODICO (Surital)

Es un tiobarbitúrico muy soluble en agua, con un pH de aproximadamente 10.5. Por esta razón se expende buferado con carbonato sódico. Una vez en solución tiene aspecto claro, brillante, de color amarillo, sabor amargo y un ligero olor azufroso. Cuando está disuelto se evitará su contacto con la atmósfera, porque la solución absorbe CO<sub>2</sub>. Si dicha solución presenta alguna forma de precipitado debe desecharse.

Para evitar problemas de viabilidad es recomendable disolverlo inmediatamente antes de usarlo. Se administra preferentemente por vía intravenosa.

Su potencia es hasta un 50% mayor que la del tiopental. Por comparación con el pentotal no posee un efecto depresor tan marcado sobre el centro respiratorio. Sin embargo, la salivación que provoca es muy abundante, por lo que se recomienda atropinizar a los animales antes de la administración de tiamilal. Durante la inducción y la recuperación, los animales no presentan tantos problemas de excitación como sucede con el tiopental.

Una de las grandes ventajas del tiamilal es su margen terapéutico en el perro, el cual tolera hasta dos dosis anestésicas sin que se afecte el miocardio.

La duración de este anestésico depende de la dosis. Se recomienda su uso principalmente en el perro, el gato y el cerdo. En el caballo se utiliza para inducir la anestesia y luego se continúa el efecto con anestésicos volátiles.

En el gato se utiliza la vía intratorácica para administrarlo, en una solución del 2.0 al 2.5% a una dosis de 24-26 mg/kg. La anestesia por esta vía en este animal se establece a los cuatro minutos de administrado el barbitúrico, la cual dura de 45 a 52 minutos.

DOSIS Perro y gato: 17 a 23 mg/kg. Cerdo: 18 mg/kg. Caballo: 2 mg/kg.

#### METOHEXITAL SODICO

Es muy similar en cuanto a sus propiedades al secobarbital y al pentobarbital. En ocasiones puede producir excitación y convulsiones, propiedad que lo hace útil para el diagnóstico de enfermedades epileptiformes en humanos.

Se usa en el perro y el gato administrado por vía I.V. rápida produciendo una inducción rápida y suave con un tiempo de recuperación bastante rápido, de 5 a 10 minutos, premedicando con promazina se prolonga la anestesia solo unos minutos más pero la recuperación es más silenciosa.

La dosis en el perro es de 10 mg/kg y en el gato se prefiere una dosis de 6 mg/kg con lo cual se producen anestésias la recuperación es más silenciosa.

La dosis en el perro es de 10 mg/kg y en el gato se prefiere una dosis de 6 mg/kg con lo cual se producen anestésias de hasta 29 y 39 minutos de duración respectivamente.

### **PROPOFOL (2,6,-diisopropilfenol)**

Este anestésico es no barbiturato, no disociativo y de aplicación exclusiva intravenosa. No es soluble en agua, se presenta en una emulsión lechosa blanca que contiene aceite de soya, lecitina de huevo y glicerol. PH 7 – 8.5 diluir solo con 5% de dextrosa.

Se metaboliza con rapidez por vías metabólicas hepáticas y extra hepáticas, es de redistribución rápida alejándolo de los órganos muy irrigados como el cerebro.

Usos Clínicos: Se puede utilizar como inductor a la anestesia y también para anestesia en intervenciones de corta duración en perros y gatos.

Su efecto se establece de manera rápida con respuestas predecibles parecidas a las observadas con los tiobarbituratos. En perros y gatos sin premedicación la dosis recomendada de propofol es de 8 a 10 mg/kg. Su manejo durante la inducción es similar a la utilizada con el pentotal, es decir se calcula para que sea suficiente para la intubación endotraqueal.

El propofol presenta efectos cardiopulmonares similares a los observados con los tiobarbituratos induce hipotensión y depresión respiratoria. Cuando se administra una dosis rápida por vía iv puede producir apnea. Es común observar una cianosis marcada en perros y gatos.

Desde el punto de vista clínico el propofol se puede utilizar para inducir y mantener la anestesia en casos externos que requieren de anestesia fuera del consultorio. El proceso de recuperación después de la anestesia con propofol es mucho mejor que la observada con tiopental. Pero el proceso de redistribución del propofol es similar al del tiopental, una vez que los sitios receptores se encuentran saturados, después de dosis repetidas de propofol, entonces la recuperación depende del metabolismo. Entonces la recuperación puede ser muy lenta. El propofol no se acumula en los tejidos por que se metaboliza con rapidez permitiendo recuperaciones rápidas.

En el perro y en el gato el propofol produce inducciones muy buenas para la intubación endotraqueal. Además de que se puede utilizar para mantener la anestesia cuando no existen medios para continuarla con agentes volátiles, en estos casos se aplica por infusión continua o con dosis subsecuentes.

El propofol no produce analgesia, entonces se hace necesario administrarlo en concentraciones elevadas cuando se llevan a cabo intervenciones dolorosas. Para evitar la apnea se recomienda combinarlo con tranquilizantes del tipo de los alfa 2 agonistas.

El propofol solo se aplica por vía intravenosa. En casos de inyección perivascular no produce irritación de la piel o necrosis.

La administración intramuscular de propofol no produce anestesia ni analgesia. El costo de este medicamento es elevado.

La presentación comercial de propofol no contiene preservativos químicos, y la solución en la que viene preparado puede alimentar el crecimiento bacteriano con facilidad. Esto obliga a extraer el propofol de su vial en condiciones exageradamente asépticas.

Después de abrir un vial de propofol su vida útil se calcula que es de 6 horas.

### **RELAJANTES MUSCULARES**

Se define como relajantes musculares a una variedad de medicamentos que tienen la capacidad de interferir con la contracción de los músculos voluntarios<sup>3,8,10,27</sup>. Con base en su mecanismo de acción se dividen en tres grupos:

1. Agentes bloqueadores neuromusculares (acción corta, intermedia y prolongada).
2. Relajantes musculares de acción directa y
3. Medicamentos de acción central

### **MEDICAMENTOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

La característica de estos medicamentos es que 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 que el músculo puede responder con una contracción si se le estimula de manera directa.

Es importante resaltar que estos medicamentos no producen analgesia.

En las intervenciones quirúrgicas, sobre todo de la cavidad abdominal y en ortopedia, es muy común que no se alcancen los niveles adecuados de relajación muscular para ayudar a que el acto quirúrgico se lleve a cabo con mayor rapidez y eficiencia.

En el inicio de la anestesiología se lograban buenos resultados por medio de la anestesia local de los nervios motores, pero esto requiere una técnica y manejo cuidadoso que exigen destreza especial. Sin embargo, el descubrimiento de las propiedades del curare ha permitido lograr una relajación muscular por el efecto directo que ejerce sobre la unión neuromuscular al desconectar la fibra musculoesquelética de su inervación motora, la cual la mantiene en estado de tono. El curare y los fármacos afines sólo afectan a los músculos voluntarios.

Desde el punto de vista farmacológico existen dos tipos de bloqueadores musculares:

A. Por competición (d-tubocurarina HCl, dimetiltubocurarina; gallamina, pancuronio, vecuronio, atracurio, cis-atracurio).

B. Por despolarización continua (decametonio, suxametonio).

Existen dos vías principales por las cuales se obtiene un bloqueo neuromuscular:

1. Se prolongan los procesos normales de despolarización a nivel de la placa motora terminal en presencia de la acetilcolina. Normalmente los efectos de la acetilcolina persisten por sólo fracciones de segundo, pero después de que se produce la despolarización existe teóricamente un intervalo durante el cual la fibra muscular no responde a los estímulos provenientes de la fibra nerviosa. El decametonio y el suxametonio son ejemplos de medicamentos cuyo efecto se debe a que prolongan los procesos de despolarización. Al inicio de su acción producen contracción del músculo voluntario, y al no ser destruidos de inmediato, como sucede con la acetilcolina, entonces persiste la despolarización y se establece la relajación muscular.

Los medicamentos que inhiben a la enzima colinesterasa producen bloqueo neuromuscular por despolarización si se administran en grandes dosis. Pero no pueden ser utilizados clínicamente con este propósito por los efectos secundarios adversos que ejercen. Es por esto que los anticolinesterásicos no son útiles como antídotos de los medicamentos despolarizantes: pueden aumentar el grado de parálisis.

2. El segundo tipo de bloqueo neuromuscular es el llamado no despolarizante o de inhibición competitiva producido por el tubocurare y medicamentos afines o análogos sintéticos. Estos medicamentos poseen una gran afinidad por las moléculas proteínicas de la placa motora a las cuales se unen, la liberación y la destrucción de las moléculas de acetilcolina continúa de manera normal, pero no ocurre contracción muscular.

Si se administra un anticolinesterásico, se evita la destrucción de la acetilcolina, y la concentración de la neurohormona aumenta a nivel de la placa motora terminal al desplazar por competencia al tubocurare. Es esta la razón del uso de los anticolinesterásicos como antídotos de los agentes neuromusculares competitivos.

Existe otro tipo de bloqueo neuromuscular que puede ser importante. A este tipo se le llama bloqueo dual o por desensibilización, producido después de la administración repetida de cualquier medicamento despolarizante. Al repetir la dosis, el bloqueo sufre un cambio hasta que muestra muchas de las características de una no despolarización. Si se administra simultáneamente un agente despolarizante y un antidespolarizante se obtendrá un bloqueo mixto.

### **MECANISMO DE ACCION DE LOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES**

En la membrana de la célula muscular se encuentra el receptor para la acetilcolina, el cual es conocido como receptor nicotínico II. Está estructurado por 5 proteínas acomodadas formando una trama que cubre a la célula muscular y que controlan el flujo de iones Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. La acetilcolina es liberada por la terminal nerviosa, atraviesa el espacio sináptico y se une a la unidades O, provocando un cambio estructural para permitir el flujo de los iones e inducir un potencial posfuncional de placa terminal para dar lugar a un potencial de acción que se propaga por la fibra muscular y se produce la contracción.



El efecto de bloqueo neuromuscular se puede producir por dos formas: a) Impidiendo que la acetilcolina induzca la despolarización, como sucede con el curare y sus derivados y b) Impidiendo que la placa terminal del músculo se repolarize, ejemplo la succinilcolina.

Los medicamentos relajantes neuromusculares accesibles al veterinario en México son:

Competitivos: d-tubocurarina (tucurin), gallamina (flaxedil), pancuronio, vecuronio, atracurio, mivacurio.

No competitivos: succinilcolina, decametonio y gliceril guayacol eter.

Relajantes musculares despolarizantes ó no competitivos:

### **SUCCINILCOLINA (Quelicin, Suxametonio)**

Es un relajante muscular que produce una despolarización continua del músculo esquelético, similar a la producida fisiológicamente por la acetilcolina; por ello, los animales medicados con succinilcolina sufren una contracción general antes de relajarse. No produce efecto alguno sobre el miocardio ni sobre la frecuencia cardíaca en la mayoría de las especies. Sin embargo en el caballo produce una descarga simpática sobre el corazón, probablemente de origen psíquico, ya que el caballo al perder el equilibrio y el control muscular no pierde el sentido de la audición, ni el dolor ni la consciencia y la incapacidad de coordinar sus movimientos le causa un gran miedo. También puede ejercer un efecto colinérgico fuerte sobre el corazón del caballo, por lo que se recomienda en esta especie atropinizar antes de la administración de succinilcolina.

No afecta el tono ni la motilidad gastrointestinal. No atraviesa la barrera placentaria. Su efecto termina cuando es biotransformada por las pseudocolinesterasas que circulan normalmente en el plasma. Algunos caballos no poseen actividad pseudocolinesterásica plasmática adecuada, lo cual los hace más sensibles al efecto de la succinilcolina. En animales normales ésta es primero transformada en succinil monocolina y finalmente hidrolizada en ácido succínico y colina.

El efecto despolarizante sobre la musculatura esquelética se observa 15 segundos después de su administración intravenosa. Afectándose primero los músculos de las extremidades y después la de los músculos respiratorios. El grado de parálisis de los músculos respiratorios es dosis dependiente. La duración del efecto es corto de 1 hasta 10 minutos, de acuerdo con la dosis y la especie.

#### **VIA DE ADMINISTRACION**

Preferentemente la intravenosa, y la intratorácica, pero se ha usado intramuscular para animales salvajes con el dardo de inyección.

#### **USOS**

Caballo: 0.125 a 0.20 mg/kg. (PREMEDICAR CON ATROPINA)

Cerdo: 2 mg/kg (su efecto es de corta duración).

Gato: 0.5 mg/kg.

Perro: 0.15 mg/kg.

En el perro y el gato su efecto se establece en 30 a 60 segundos con una duración de 10 a 20 minutos.

En bovinos cebú se ha utilizado succinilcolina por vía intramuscular para inmovilizarlos (0.1-0.2 mg/kg). Se suspende el efecto cuando se desee, administrando neostigmina por vía intramuscular (0.03 mg/kg). Para obtener mejores resultados y evitar una tensión emocional innecesaria deberá tranquilizarse primero al animal.

USOS Como coayuvante de la anestesia general en:

\* Cirugía abdominal y torácica.

\* Ortopedia.

\* Sujeción.

\* Rayos X.

Combinada con barbitúricos como ayudante en la inducción anestésica y en la intubación endotraqueal.

**Relajantes musculares no despolarizantes ó competitivos:****Acción prolongada:****d-TUBOCURARINA (Tucurin)**

La tubocurarina es un compuesto monocuaternario con un grupo amino terciario. El grupo de amonio cuaternario semeja a la acetilcolina y es causa de la fijación a receptores, mientras que la estructura complicada del anillo evita la activación del receptor. Es raro su uso.

Alcaloide cuya sal cloruro es de color blanco, cristalino, inodoro, soluble en agua 1:20, en alcohol 1:45; insoluble en cloroformo y éter. Pertenece al grupo de los bloqueadores musculares por competición, lo que significa que de modo selectivo ocupa los receptores colinérgicos situados en la placa motora del músculoesquelético voluntario, con lo cual la despolarización muscular produce parálisis flácida en los animales afectados. Se estima que es necesario un 80% de los receptores de la ACh bloqueados para lograr la relajación.

Los síntomas de parálisis son progresivos y afectan primero a los músculos de los ojos, luego a los de la cara, cuello, extremidades, abdominales, intercostales y finalmente a los diafragmáticos. Cuando se metaboliza el fármaco, los síntomas de la recuperación se suceden en sentido inverso a los de la parálisis progresiva. El inicio de los síntomas de la curarización es rápido, uno a tres minutos, y su efecto paralizante dura hasta 45. Si la dosis es excesiva, la parálisis de los músculos respiratorios se inicia 10 minutos después de administrado el medicamento.

No produce analgesia: no es anestésico, es decir, a pesar de que los animales aparentan inconsciencia, sus sistemas somatoestésico, auditivo y sensorial se encuentran funcionando normalmente.

Produce una fuerte liberación de histamina, ante la cual el gato muestra mayor sensibilidad. Los síntomas del choque histamínico en los animales en general son:

- Salivación.
- Hipotensión.
- Hipersecreción bronquial.
- Broncoconstricción.

En caso de sobredosis se puede prevenir este choque histamínico con la administración de antihistamínicos y con la intubación endotraqueal para ventilar los pulmones. La aplicación de atropina también ayuda a reducir las secreciones.

Cuídese que los animales que van a ser curarizados sean sometidos a un período de ayuno razonable para evitar la regurgitación, porque la d-tubocurarina relaja el esfínter cardioesofágico.

En caso de sobredosis se aplica el siguiente tratamiento:

1. Entubar tráquea y ventilar pulmones artificialmente.
2. Administrar un anticolinesterásico (neostigmina).

**USOS**

Como coadyuvante en la anestesia para la cirugía de abdomen, y en ortopedia, de preferencia en el perro y el gato.

Es compatible con todos los anestésicos, sólo se debe tener cierta precaución al usarlo junto con éter, porque éste posee ciertos efectos curaremiméticos. Adminístrese con precaución en pacientes medicados con otros bloqueadores neuromusculares, con antibióticos del tipo de los aminoglicósidos, tranquilizantes como la clorpromazina y anestésicos como halotano y éter.

**VIA DE ADMINISTRACION**

Se usa preferentemente por vía intravenosa.

**DOSIS**

Caballo: no más de 30 mg por 500 kg.

Ternera, oveja y cerdo: 0.075 mg/kg.

Vacas: NO

Perro y gato: 0.1-0.2 mg/kg.

Cuando se usa éter como anestésico se reducirá la dosis de Ó-tubocurarina a 1/3 de lo normal.

### **GALLAMINA (Flaxedil)**

Su fórmula química es triyodo etilato de tri (dietilaminoetoxil) benzeno-1,2,3; también suele llamársele trietilyoduro de gallamina. Es un polvo blanco muy higroscópico y soluble en agua. Ligeramente soluble en alcohol y acetona e insoluble en otros solventes orgánicos. Poco usado.

#### **MECANISMO DE ACCION**

Compite por los receptores colinérgicos en la placa neuromuscular al igual que la d-tubocurarina; pero a diferencia de esta última mejora la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Produce poca liberación de histamina y es hasta cinco veces menos potente que la d-tubocurarina. Tiene una duración de 30 a 90 minutos.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Preferentemente la intravenosa, aunque con fines de sujeción se ha usado la intramuscular por medio de un dardo-inyección en los animales de zoológico.

**DOSIS:** Es difícil establecer la individual, pero se debe administrar con cuidado y a dosis repetidas, se acepta que la dosis general para todos los animales sea de 0.25 a 0.5 mg/kg. El cerdo parece ser el animal más resistente y por lo mismo se necesitan hasta 2 mg/kg para producirle apnea. En el perro se necesita solo 1 mg/kg para inducir apnea, el efecto se establece en 1.5 a 3 minutos con una duración de 15 a 20 minutos. En caso de sobredosis se utilizará neostigmina como antagonista. No usarlo en caso de sospecha de afección renal por ser esta su vía principal de excreción.

### **PANCURONIO**

Constituido por un anillo esteroide en el cual se colocan dos moléculas modificadas de acetilcolina. Para un receptor específico, el pancuronio semeja a la acetilcolina lo bastante como para fijarlo, pero no lo suficiente para abrir el cierre.

**Metabolismo y excreción:** A diferencia de la tubocurarina, el pancuronio se metaboliza (desacetilado) en el hígado, pero en grado limitado. Los productos metabólicos tienen alguna actividad bloqueadora neuromuscular. La excreción es principalmente renal (40%), aunque en parte es depurada por la bilis (10%). En casos de insuficiencia renal se espera una eliminación y una recuperación del bloqueo neuromuscular más lento.

No produce un bloqueo de los ganglios autónomos y tampoco libera histamina. Sin embargo tiende a producir una taquicardia ligera y una hipertensión. Tiene poca tendencia a producir broncoespasmo e hipotensión por lo cual se puede recomendar en pacientes con trastornos cardiovasculares o con asma bronquial. En el humano se ha utilizado para el control de los accesos de asma para relajar los musculos y permitir la oxigenación artificial.

Dosificación:

En humanos, Una dosis de 0.08 a 0.12 mg/kg, proporciona una relajación adecuada para intubación en 2 a 3 minutos. La relajación transoperatoria se logra al administrar 0.04 mg/kg inicialmente, seguidos por 0.01 mg/kg cada 20 a 40 minutos.

En el perro y el gato se ha utilizado en dosis de 0.05 hasta 0.10 mg/kg, con la cual el efecto se establece en 30 a 90 segundos con una duración de 45 a 60 minutos. Debemos considerar que el uso en la anestesia de agentes volátiles potencializa el efecto de los relajantes neuromusculares no despolarizantes, prolongado así de acuerdo al tiempo de exposición, la relajación.

El pancuronio se encuentra disponible en una solución de 1 ó 2 mg/ml, y se almacena a 2-8 grados centígrados.

### **PIPECURONIUM**

Es un análogo del pancuronio, de excreción primaria por vía renal

**DOXACURIUM**

Es de acción prolongada, se elimina sin cambio en orina y bilis de gatos.

**Relajantes neuromusculares de acción intermedia:****Vecuronio:**

El vecuronio es pancuronio menos un subgrupo metilo cuaternario. Esta modificación estructural altera en forma benéfica los efectos adversos sin afectar la potencia.

Metabolismo y excreción:

Este fármaco se metaboliza poco en el hígado. Su excreción es biliar y secundariamente a nivel renal (25%). La duración de acción breve se explica por su semidesintegración de eliminación más corta y depuración más rápida cuando se compara con el pancuronio.

Dosis:

Es equipotente con el pancuronio, a una dosis de intubación de 0.08 a 0.12 mg/kg. Una dosis de 0.04 mg/kg inicialmente, seguida por incrementos de 0.01 mg/kg cada 15-20 minutos, proporciona una buena relajación transoperatoria.

Su presentación comercial: 10 mg de polvo que se reconstituye con 5 ó 10 ml. De agua inyectable, inmediatamente antes de su uso. Una vez diluido pierde su efecto farmacológico rápidamente.

**Atracurio:**

Contiene un grupo cuaternario, se metaboliza en forma tan extensa que se excreta menos del 10% inalterado por las vía renal y biliar. Se metaboliza por dos vías: 1.- Hidrólisis de éster: esta acción se cataliza por esterasas inespecíficas, no acetilcolinesterasa ni pseudocolinesterasa. 2.- Eliminación de Hoffman: produciéndose un desdoblamiento químico espontáneo no enzimático a pH y temperatura fisiológicos.

**Dosis:** IV: 0.5 mg/kg durante un periodo de 30 a 60 segundos para intubación. La relajación transoperatoria se logra con 0.25 mg/kg inicialmente luego con incrementos de dosis de 0.1 mg/kg cada 10-20 minutos.

Se encuentra disponible como solución de 10 mg/ml. Almacenándose en refrigeración entre 2 a 8 grados centígrados, ya que pierde de 5 a 10% de su potencia por cada vez que se expone a la temperatura ambiente.

**Relajantes neuromusculares de acción corta:****Mivacurio:**

Derivado bencilisoquinileico, como la succinilcolina, es metabolizado por la pseudocolinesterasa. Se metaboliza sólo en grado mínimo por la colinesterasa verdadera. Esto introduce la posibilidad de acción prolongada en pacientes con colinesterasa atípica. El mivacurio no parece ser dependiente del funcionamiento renal o hepático normal. A pesar de ser hidrolizado por la pseudocolinesterasa, el mivacurio puede antagonizarse eficazmente con inhibidores de la colinesterasa.

Consideraciones:

Este fármaco libera histamina, los efectos adversos cardiovasculares consecuentes se pueden reducir al administrar una inyección lenta a lo largo de un minuto. El tiempo de iniciación del mivacurio es similar al de los relajantes no despolarizantes de acción intermedia (2 a 3 min.) Su ventaja principal es su duración de acción breve (20 a 30 min) que es aún dos a tres veces más prolongado que un bloqueo de fase I de la succinilcolina.

Dosis:

Intubación: 0.2 mg/kg.

**RELAJANTES MUSCULARES DE ACCION DIRECTA**

Estos medicamentos actúan de manera directa sobre los mecanismos contráctiles de la musculatura esquelética interfiriendo con la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico. Con este efecto se produce un desenganche de los mecanismos de excitación contracción.

Las fibras musculares se mantienen excitables por el impulso nervioso pero la respuesta se disminuye por la acción de estos relajantes musculares directos. Debido a la forma que producen su efecto se puede afirmar que en realidad producen una debilidad muscular.

### **DANTROLENE**

Como ya se mencionó, el dantrolene produce su efecto en la parte distal de los receptores nicotínicos y la unión mioneural. Es un derivado de las hidantoinas. Su efecto es más pronunciado sobre las fibras musculares blancas (rápidas). Debido a que también actúa en las fibras contractiles intrafusales de los husos musculares, disminuye o atenúa los reflejos de estiramiento mediados por la médula espinal. Esta acción farmacológica del dantrolene permite recomendarlo para el tratamiento de estados espásticos de origen nervioso.

Tiene cierta acción depresora sobre el sistema nervioso central y produce una infinidad de efectos secundarios.

Se recomienda en la terapia de la hipertermia maligna resultante de la administración de anestésicos inhalados y la succinilcolina.

### **RELAJANTES MUSCULARES DE ACCION CENTRAL**

Estos medicamentos actúan a nivel de la médula espinal inhibiendo los reflejos monosinápticos y polisinápticos. En general comparten similitudes con su estructura química, entre estos se puede mencionar al baclofen, ciclobenzaprina, carisoprodol, metocarbamol, clorfenesin, mefenesina, cloroxane, orfenadrina, diazepam, etc. De todos los mencionados los que se utilizan en medicina veterinaria es el gliceril guayacol éter y el diazepam..

### **GLICERIL GUAYACOL ÉTER (guayacolato, guayafenesina, guayanesin, guaianesin, metfenoxidiol)**

Depresor de los reflejos espinales polisinápticos. No bloquea la transmisión neuromuscular a nivel de la placa ni tampoco disminuye la capacidad del músculo para responder a los estímulos directos y a estímulos de sus nervios motores. todo el bloqueo se logra a nivel de la médula espinal en donde se bloquean las polisínapsis de las neuronas enternunciales. Por tanto, se pierde la capacidad para integrar estímulos en respuestas motoras y se inhiben las conexiones ipsolaterales o contralaterales hacia los tramos nerviosos ascendentes y descendentes de la médula espinal. El reflejo polisináptico y el sitio de bloqueo del gliceril guayacol éter se esquematizan en la figura 7-7.

También se considera que el gliceril guayacol éter bloquea las vías de paso del dolor a nivel de la formación reticular, y por ello, en condiciones experimentales, este fármaco induce una analgesia bastante buena.

Se usa principalmente en el caballo y en el perro. Se disuelve en agua a razón de 1:20. Es muy soluble en alcohol, cloroformo y glicerina. Se utiliza como inductor a la anestesia en el caballo, para lo cual se puede utilizar solo o combinado con pentotal sódico a razón de 5 mg/kg de peso vivo.

El gliceril guayacol éter se utiliza en solución glucosada al 5%. la dosis aproximada en el caballo es de 4 a 5 g. por cada 50 kg de peso. Para un caballo de 500 kg se necesitará más o menos un litro de solución, administrada a dosis efecto por venoclisis rápida. Su efecto dura de 30 a 45 minutos. La hembra lo metaboliza con mayor rapidez. Se puede administrar más, hasta lograr una relajación adecuada. No se utilizan concentraciones mayores del 5% de gliceril guayacol éter porque pueden producir hemólisis grave. Los caballos se recuperan poco a poco sin afectar al cuadro hemático ni a los niveles de glucosa sanguínea. Es más eficaz si se combina con un tiobarbitúrico y se administra al caballo previa tranquilización. No afecta significativamente las constantes cardiovasculares y aumenta fisiológicamente la ventilación pulmonar del animal, además de que tiene un amplio margen de seguridad. El aumento en la capacidad respiratoria se debe a un efecto directo del guayacol sobre el árbol traqueobronquial.

En un estudio se probó experimentalmente la acción del gliceril guayacol éter en 42 caballos, 39 vacas y 23 perros. Además, en la clínica diaria se hicieron observaciones en más de

1,000 pacientes, de las cuales se sacó la conclusión de que el gliceril guayacol éter supera con mucho y es más seguro que la succinilcolina. En el bovino ha sido utilizado con excelentes resultados<sup>7,8</sup>. En el perro se recomienda una dosis de 200 mg/kg.

Recuérdese que la tranquilización previa de los animales, sobre todo con propionilpromazina, reduce la dosis de gliceril guayacol éter hasta en 30 a 40%. de hecho el guaiacol éter es compatible con la mayoría de los agentes anestésicos y tranquilizantes, entre los que se incluye la ketamina.

### **COMBINACION DEL GUAYACOL ETER CON BARBITURICOS.**

A la solución de guayacol éter suele añadirse un barbitúrico de acción ultracorta. Así se produce una combinación sinérgica que además de producir un efecto relajante muscular también ejerce otros efectos fisiológicos.

Los efectos depresores del tiobarbitúrico no son tan drásticos, pero es usual considerar que tienen cierta duración. Al administrar esta mezcla a un caballo, desde el inicio se observa que disminuye la presión sanguínea; también se observa depresión respiratoria, lo cual no es muy grave pero puede durar todo el tiempo de anestesia. Cuando se utiliza solo, la depresión cardiovascular inicial subsiste a medida que progresa la anestesia. Al añadir un tiobarbitúrico la inducción es más rápida. Los tiempos de recuperación en los caballos son muy buenos, pero se pueden prolongar cuando la anestesia se mantiene durante mucho tiempo con esta combinación. La manera de administrar esta mezcla es la misma que si se administrara el guayacol éter solo.

Se observa un incremento de la toxicidad del guayacol éter debido a la presencia del barbitúrico. Esto ocurre sobre todo cuando la operación no llega a su término con una dosis de la mezcla y entonces se requiere mantener la anestesia por mayor tiempo con estos dos compuestos. Ambos medicamentos, aplicados en combinación pueden provocar una celulitis bastante grave si se administraran por vía pericelular, debido a que el tiobarbitúrico le confiere una alcalinidad muy fuerte a la mezcla. Los pacientes muy débiles no consienten esta combinación de la misma manera como aceptan al guayacol éter solo.

La combinación de tiobarbitúricos con guayacol éter se administra también a efecto. Un caballo de 450 kg necesita aproximadamente un litro de solución de guayacol éter al 5% pero al añadir 2 g de tiopental sódico. La mitad de esta cantidad será suficiente para provocar recumbencia en el caballo; sin embargo, los efectos varían con los diferentes caballos. Pero una vez que se administra todo el litro, se observa que el caballo ha recibido aproximadamente 110 mg/kg de guayacol éter y 4.4 mg/kg de tiopental. Nótese que la adición de medicamentos barbitúricos a la solución de guayacol éter se efectúa justo antes de usarse, porque estas combinaciones no permanecen en solución por mucho tiempo y se arruinan fácilmente si se llega a precipitar el barbitúrico.

Esta combinación también puede ser administrada de tal manera que se administra el guayacol éter por vía intravenosa hasta el momento en que el caballo presenta ligera ataxia y es entonces cuando se administra el tiobarbitúrico de una sola vez por vía intravenosa. aquí se observa una ventaja que consiste en producir una inducción más quieta y suave debido al efecto de la administración del barbitúrico en toda la dosis de dos gramos y de un solo golpe. Este procedimiento es bueno cuando no hay las suficientes personas que ayuden a manejar el caballo, y el área donde se quiere anestesiarse es muy pequeña.

Cuando se mantiene la anestesia por mayor tiempo de lo esperado con esta combinación de medicamentos, se recomienda reducir la cantidad de barbitúrico en solución. por ejemplo, se provoca anestesia en caballos que pesen 450 kg con soluciones de guayacol éter al 5%, que contengan 2 g de tiamilal sódico. Si se requiere más cantidad de anestesia, la dosis subsecuente contendrá una solución de guayacol éter al 5% con tan sólo un gramo de barbitúrico; y la tercera dosis, si es que fuera necesaria no debe contener cantidad alguna de barbitúrico. Esto disminuye en cierta manera la depresión continua y permite una recuperación rápida, lo cual no sucede con la acumulación de barbitúricos. Cantidades adicionales pueden ser dadas en incrementos de 50 a 100 ml lo que permite un periodo de retardo. se reducen estas dosis de acuerdo con el tamaño y edad de los animales.

También con esta combinación de guayacol éter con barbitúricos se podría premedicar a animales con traquilizantes. En este caso se utilizará xilazina porque disminuye la cantidad total de solución de guayacol éter-tiobarbitúrico para producir recumbencia, debido a que la xilazina posee una ligera capacidad relajante muscular.

### **COMBINACION DEL GUAYACOL ÉTER Y KETAMINA EN EL CABALLO**

La combinación de guayacol y ketamina provee de un relajante muscular de acción central con la adición del efecto anestésico disociativo de la ketamina. Este tipo de combinaciones es muy eficaz para la inducción antes de establecer la anestesia por inhalación. Al utilizarla se produce relajación muscular y analgesia bastante buenas. El guayacol éter disminuye la hiperexcitabilidad que produce la ketamina e incrementa la cantidad o el efecto de la relajación muscular. En la práctica la inducción es excelente en la mayoría de los casos; sin embargo la recuperación no es tan suave, a menos que se deje pasar suficiente tiempo para que se metabolice totalmente la ketamina, como sucede en los periodos de anestesia prolongada. esta combinación requiere más equipo para su administración, pero permite emplear un número reducido de asistentes como los que se necesitan para anestesiarse caballos con las mezclas de guayacol éter con tiobarbitúricos.

Esta combinación es excelente sobre todo en animales que están muy débiles, y asimismo permite que la inducción se lleve a cabo sin la excitación y con una depresión cardiopulmonar muy leve. El guayacol éter se administra por vía intravenosa, como se hace en la práctica, hasta un punto en que se produce una ligera ataxia o doblamiento de las extremidades, signos que indican el tiempo preciso en que se debe aplicar de un golpe la ketamina por vía intravenosa, a dosis de 1.8 a 2.2 mg/kg. Cuando se utiliza esta combinación se emplea un catéter con una gruesa aguja insertada en la vena yugular, y una válvula de tres vías u otro sistema de venoclisis similar, de manera que se pueda administrar el guayacol hasta producir el efecto deseado; se aplica la inyección de la ketamina y rápidamente se continúa con la administración de guayacol éter hasta obtener la profundidad anestésica deseada. Sin embargo, los resultados prácticos demuestran que una vez que el caballo mostró la ataxia y que se le inyecta la ketamina, el nivel de anestesia así producido ya no necesita una administración subsecuente de medicamentos.

### **COMBINACION DE GUAYACOL ÉTER XILAZINA Y KETAMINA EN EL CABALLO.**

Esta combinación anestésica presenta una ventaja muy grande sobre el uso de xilazina con ketamina o de guayacol, y éter con ketamina que provee una inducción muy suave. Se requiere esta situación cuando se desea que la inducción sea rápida y suave sin la presencia de ataxia, de movimientos y de excitación. Esta combinación evita todos estos inconvenientes. En la mayoría de los caballos se observará que caen en recumbencia en el mismo sitio en donde se encuentran.

Los efectos fisiológicos son similares a aquellos producidos con la administración de xilazina y ketamina, pero se observa que existe menor número de fasciculaciones musculares y de hiperexcitabilidad. En general, se ejerce un mayor efecto depresor que cuando se utiliza la xilazina con ketamina. Con esta combinación de guayacol éter, xilazina y ketamina el estado de analgesia y relajación muscular son excelentes. En el momento de la recuperación los animales la llevan a cabo de una manera rápida y sin problemas. Esta combinación es excelente para anestesiarse caballos en áreas confinadas, en los cuartos de rayos X, y también en las mismas caballerizas, porque provoca una inducción suave y es muy útil para anestesiarse caballos que presenten fracturas o que tengan una pata enyesada o problemas de afección del sistema nervioso central. En estos casos, la administración de esta mezcla requiere un poco más de equipo que cuando se usan las combinaciones de ketalar y xilazina solas.

Cuando se utiliza la combinación guayacol éter-ketalar y xilazina se debe administrar esta última a una dosis de 0.5 mg/kg vía intravenosa, y permitir cierto tiempo para que produzca el efecto deseado. Después se administra el guayacol éter en solución al 5% hasta que se produce un síntoma ligero de ataxia, que es el signo esperado para entonces administrar la

ketamina en una dosis de 1.8 a 2.2 mg/kg por vía intravenosa en la administración rápida, con una duración no mayor de cinco segundos. Existe cierto efecto de retardo de corta duración antes de que el caballo caiga en recumbencia, pero una vez que sucede, el animal realiza una caída suave y en el mismo sitio donde se encuentra.

Como medicamento que actúa sobre el sistema nervioso central se recomienda por sus propiedades miorelajantes.

Caninos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; guaifenesina 33 – 88 mg/Kg con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con ketamina 1,1 mg/Kg.

Para ciertas toxicosis con estriquina, o tétanos por ejemplo 110 mg/Kg IV para provocar miorelajación.

Bovinos: Guaifenesina sola 66 -132 mg/Kg IV; guaifenesina 44 - 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con 0,66 – 1,1 mg/Kg de ketamina.

Equinos: 110 mg/Kg IM. Administrar 1/3 o media dosis hasta que el caballo caiga suavemente, luego el resto si no se observan efectos respiratorios o cardiovasculares.

Guaifenesina sola 66 -132 mg/Kg IV; guaifenesina 44 - 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal.

Porcinos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; guaifenesina 33 – 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con 1,1 mg/Kg de ketamina.

Caprinos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; o guaifenesina 44 – 88 con 0,66 - 1,1 mg/Kg de ketamina.

Nota del autor: Utilizándolo solo el gliceril guayacol eter (GGE) lo he utilizado en caballos en innumerables ocasiones, su efecto es muy confiable, he anestesiado caballos con varios colegas de la UNAM y de la UDG, por tiempos de hasta 3 horas.

La inducción es buena, cuidando al equino de no golpearse, el mantenimiento es sencillo, si se requiere de más tiempo solo se administra a efecto. La recuperación debe realizarse con los ojos y posible los oídos bien tapados, con la finalidad de que no trate de levantarse antes de tiempo. Finalmente al ponerse de pie por sí solo, se permite su estabilidad y se lleva a su caballeriza,

He realizado combinaciones con barbitúricos, tranquilizantes y ketalar, puedo afirmar que la recuperación es violenta, si se tiene un cuarto acolchonado para la recuperación está bien combinar el GGE, pero en campo abierto, es muy peligrosa.

La anestesia con GGE es económica, la sal de GGE se puede comprar por kg en farmacias de prestigio. En solución glucosada al 5% se pesan 50 gramos de GGE y se vierten en la solución, si no se disuelve, se calienta al baño maría, y una vez disuelto se guarda en bolsa térmica y está listo para inducción de anestesia. Es aconsejable siempre preparar 2 litros. Se puede guardar en el refrigerador (no congelador) y al necesitarlo solo se calienta para disolver y usar. En el refrigerador puede durar hasta 2 meses.

### **DIAZEPAM (Valium)**

Este medicamento se puede considerar como un buen relajante muscular además de que tiene propiedades tranquilizantes. Debido a su acción central es muy efectivo como anticonvulsivo, sobre todo en estado epiléptico y en envenenamientos mal intencionados en el perro con estriquina.

Se puede administrar por vía intravenosa o por vía intramuscular, En el caso de epilepsia controla las convulsiones en forma rápida. El autor lo ha utilizado en innumerables ocasiones para controlar las convulsiones producidas por estriquina. En este último caso se aplica por vía intravenosa si las convulsiones son muy pronunciadas y continuas y después se aplican dosis subsecuentes conforme se disipan los efectos de la estriquina.

El diazepam se biotransforma en el hígado, y la  $T_{1/2}$  en el plasma perruno es de 3.2 horas con una duración del efecto de 3 hasta 4 horas.



## **ANESTESIA DISOCIATIVA**

El calificativo de anestésico disociativo se empezó a utilizar en función del efecto que producen la fenciclidina y sus derivados en el ser humano, el cual después de ser medicado con estos fármacos provoca en los pacientes una sensación de desconexión con su medio ambiente durante la inducción<sup>7</sup>. Existen tres anestésicos disociativos dentro de este grupo: la fenciclidina, la ketamina y la tiletamina.

El Maestro Cabrera (QED) nos introdujo al uso de los anestésicos disociativos en animales de Zoológico y en caballos. Con el colega E. Tellez esta anestesia ha sido reportada y citada en los textos actuales de Farmacología Veterinaria.

## **FENCICLIDINA**

Poco usada en la actualidad, produce una anestesia de tipo cataléptico, se utilizó para inmovilizar primates no humanos. En otras especies puede producir excitación, acompañándose de desorientación, comportamiento extraño, excitación y convulsiones.

El efecto sobre el SNC es de estimulación o depresión o una combinación de ambos. Su efecto parece tener relación con la especie, por ejemplo: en los ratones produce excitación mientras que en el perro produce depresión a dosis baja y a dosis elevadas puede llegar a producir convulsiones.

Su aplicación práctica está orientada hacia los primates no humanos, en monos grandes dosis de 0.25 mg/kg intramuscular produce anestesia adecuada con una duración de 1 hora, la recuperación es variable (3-4 horas). En monos pequeños la dosis es de 3 mg/kg. Cuando se necesita calmar al mono Rhesus se utilizan dosis de 0.25 mg/kg.

En el gato doméstico la fenciclidina puede producir anestesia pero el tiempo de recuperación es muy prolongado (más de 24 horas).

## **KETAMINA**

Derivado de la fenciclidina. Es un anestésico general de acción ultracorta, derivado de la fenciclidina. Tiene capacidad de abolir la conciencia y la sensibilidad al dolor, pero conserva los reflejos palpebrales, laríngeos, faríngeos y viscerales. Como mecanismo de acción se considera que es un bloqueador de los receptores N-metil-D aspartato, receptores en los cuales el N-metil-D aspartato funcionan como aminos excitadoras. La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos está muy discutida. Y se considera que su efecto analgésico se ejerce a nivel los sitios centrales y espinales.

Su uso en medicina veterinaria ha ido en aumento en los últimos cinco años. Se emplea en serpientes, gatos, cerdos, perros, ovejas, equinos, bovinos, aves, conejos y en muchas otras especies<sup>9,19,20,21,22,23,40</sup>.

Desde el punto de vista clínico-farmacológico el ketalar produce analgesia, si así se le puede llamar; se caracteriza por aumento de tono muscular, nistagmo ocular pronunciado, salivación excesiva y reflejos palpebral, laríngeo, deglutorio y acústico aumentados.

Este tipo de anestesia se llama disociativa, lo cual significa que desconecta los pasajes nerviosos que conducen las sensaciones de dolor hacia la corteza cerebral del paciente. Es decir, el paciente no logra integrar estímulos dolorosos.

Los animales anestesiados con ketamina no pierden totalmente la conciencia. En experimentos de fisiología electrónica en el gato se ha observado que deprime los centros corticotalámicos y activa a la vez partes del sistema límbico, lo que produce una analgesia somática sin producir analgesia visceral.

Recuérdese que la ketamina no es un barbitúrico ni un narcótico, y que su mecanismo de acción no es igual al de los anestésicos que se emplean comúnmente en la práctica diaria, como el pentotal o el pentobarbital.

Para utilizar la ketamina han de conocerse y entenderse las manifestaciones clínicas de la anestesia disociativa; por ejemplo, los movimientos de carrera del animal anestesiado y en recumbencia lateral no significan que esté sufriendo dolor, porque está bien comprobado que el paciente no responde al dolor bajo el efecto de la ketamina. La ketamina solamente se podrá utilizar como único agente anestésico en el punto de vista clínico-farmacológico el

ketalar produce analgesia, si así se le puede llamar; se caracteriza por aumento de tono muscular, nistagmo ocular pronunciado, salivación excesiva y reflejos palpebral, laríngeo, deglutorio y acústico aumentados.

Este tipo de anestesia se llama disociativa, lo cual significa que desconecta los pasajes nerviosos que conducen las sensaciones de dolor hacia la corteza cerebral del paciente. Es decir, el paciente no logra integrar estímulos dolorosos.

Los animales anestesiados con ketamina no pierden totalmente la conciencia. En experimentos de fisiología electrónica en el gato se ha observado que deprime los centros corticotalámicos y activa a la vez partes del sistema límbico, lo que produce una analgesia somática sin producir analgesia visceral.

Recuérdese que la ketamina no es un barbitúrico ni un narcótico, y que su mecanismo de acción no es igual al de los anestésicos que se emplean comunmente en la práctica diaria, como el pentotal o el pentobarbital. Se ha observado que en el SNC puede aumentar la liberación de dopamina y de noradrenalina que parecen ejercer un efecto de estimulación. También se observa que puede aumentar la liberación de serotonina, la cual puede ejercer una función inhibitoria sobre el sistema reticular activante (SRA) en el SNC. También se ha observado que puede prevenir la reentrada en las terminales nerviosas y en consecuencia se produce un aumento en la concentración del ácido  $\beta$ -aminobutírico (GABA) que se considera como inhibitorio de la función del SNC.

Para utilizar la ketamina han de conocerse y entenderse las manifestaciones clínicas de la anestesia disociativa; por ejemplo, los movimientos de carrera del animal anestesiado y en recumbencia lateral no significan que esté sufriendo dolor, porque está bien comprobado que el paciente no responde al dolor bajo el efecto de la ketamina. La ketamina solamente se podrá utilizar como único agente anestésico en aquellos procedimientos quirúrgicos que no requieran relajación muscular. Conviene utilizarla en cirugía de corta duración. Sin embargo, dosis sucesivas de ketamina alargan el estado de anestesia disociativa si se desea.

Se puede utilizar como inductor a la anestesia general sosteniendo ésta con cualquier otro anestésico volátil.

Si la intervención quirúrgica necesita penetrar dentro de la cavidad abdominal, se debe recordar que el ketalar no protege contra el dolor visceral y que en estos casos se debe premedicar al animal con tranquilizantes analgésicos, como la xilazina, juntamente con atropina para evitar el choque vagal.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Se administra por vía intramuscular o intravenosa; su absorción por la primera es bastante buena porque alcanza adecuados niveles terapéuticos sanguíneos en 10 a 15 minutos. En caballos la ketamina se elimina en dos vías metabólicas: la primera de 2.9 minutos y la segunda de 42 minutos. Se une a las proteínas plasmáticas en un 50%. Se excreta principalmente por la orina y un poco por vía entérica; sufre desmetilación o hidroxilación del anillo ciclohexanona y después se conjuga con sales orgánicas solubles fácilmente excretadas en la orina. Se tienen informes de que al recuperarse el animal aún persiste en cerca de 40% de la dosis administrada.

La barrera placentaria es atravesada fácilmente en las perras, monas y vacas preñadas. En experiencia personal del autor, en la cesárea de bovinos se observó que al extraer el neonato mostraba una estimulación positiva de la respiración, lo cual puede ser considerado como beneficioso.

### **EFECTOS COLATERALES NO DESEABLES SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIO.**

Aumenta la presión sanguínea y la frecuencia respiratoria. El aumento en la presión se traduce en un incremento indeseable del sangrado capilar. Si se aplica la ketamina por vía intravenosa se llega a observar depresión de la respiración e inclusive paro respiratorio. Esto se atribuye a la rápida y elevada concentración del fármaco en el sistema nervioso central después de la inyección intravenosa. La apnea así producida puede acompañarse de fuerte laringoespasma. En el corazón induce taquicardia y aumento del inotropismo. Esto se debe

a una estimulación nicotínica del ganglio estrellado, pero el efecto puede ser el opuesto si la dosis de ketamina es muy elevada.

**SOBRE EL OJO:** Se observa nistagmo pronunciado en animales. Se ha informado de la posible presencia de diplopía (visión doble) en el hombre.

**SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** El tono muscular se encuentra aumentado, lo cual se hace evidente por los movimientos espontáneos de tipo tónico-clónico que asemejan convulsiones.

**SOBRE EL SISTEMA DIGESTIVO:** Se observan síntomas de anorexia y vómito en el hombre y en el perro. Sin embargo, esto no es motivo de preocupación puesto que los animales pueden beber y comer poco después de la anestesia (por su rápida eliminación).

Para evitar problemas en la recuperación se recomienda permitir que los animales vuelvan de la anestesia en un ambiente silencioso y de poca luz.

**PRECAUCIONES EN EL USO DE LA KETAMINA:** Si se utiliza en animales viejos, recuérdese que produce hipertensión, y los pacientes a tratar deben estar libres de problemas cardiovasculares o descompensaciones cardíacas.

Si se utilizan conjuntamente barbitúricos y tranquilizantes se debe alargar considerablemente el tiempo de anestesia.

En caso de sobrevenir paro respiratorio, ya sea por administrar el medicamento con mucha rapidez o por sobredosis, convendrá aplicar respiración mecánica al paciente. No se usarán analépticos respiratorios.

En caballos el autor lo utiliza continuamente en la castración rápida de caballos, y en perros combinada con xilazina es excelente, administrando  $\frac{1}{4}$  de dosis de xilazina, cuando muestra síntomas de sedación, se aplica la  $\frac{1}{4}$  parte de la dosis de ketamina, el resultado es una anestesia rápida del canino, suficiente para OVH, con una recuperación super rápida,

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La solución comercial del clorhidrato de ketamina posee un pH de 3.5 a 5.5, por lo cual no se debe mezclar en una misma jeringa con barbitúricos ni con otros compuestos, para evitar la precipitación de la solución (cuadro 7-9).

Recientemente se han utilizado soluciones combinadas de ketamina con zolazepam (Tilazol) y ketamina con promazina (ketaset).

Combinación de ketamina con xilazina para la anestesia en el caballo.

Esta combinación ha sido utilizada de manera continua y con buenos resultados. Cuando se utiliza en el caballo los efectos depresores vasculares de la xilazina se compensan con los de la ketamina. De hecho la ketamina, como se mencionó antes, es un estimulante del sistema nervioso central. La xilazina sola puede producir depresión respiratoria, bradicardia o bloqueo cardíaco. Cuando se combinan estas dos sustancias las funciones cardiovascular y respiratoria se mantienen dentro de límites aceptables. La xilazina ejerce un efecto de calma central con cierta relajación muscular debido a que bloquea de manera selectiva las áreas corticales del sistema nervioso central. Con esta combinación se produce muy buena analgesia en el caballo, y debido al efecto de los medicamentos, el animal permanece en recumbencia por 12 a 13 minutos. Si no se realiza la operación quirúrgica se puede incrementar este tiempo hasta 20 a 25 minutos en estos casos. Se observará cierto grado de fasciculaciones musculares, respuesta a los ruidos, y respuesta a la sensación táctil. Estos movimientos son de tipo voluntario y se deben al efecto inhibitorio de la ketamina. Durante la inducción se llevan a cabo de manera excelente. Sin embargo, hay que cuidar la cabeza en el momento de la caída para que el caballo no se vaya a tierra, hacia atrás. La recuperación es excelente con dosis únicas.

La administración de esta mezcla anestésica es mucho más fácil y se requieren pocos asistentes y un equipo simple para realizarla. Si en un momento dado es necesaria la anestesia adicional, se inserta un catéter en la vena yugular, o se realiza la inyección directa en ésta. La combinación de estos medicamentos es compatible con el guayacol éter y con barbitúricos de acción ultracorta.

La combinación de ketalar con xilazina en el caballo es relativamente tóxica; en raras ocasiones se observan respuestas cardiopulmonares graves. Sin embargo los pacientes débiles que se encuentran en condiciones críticas toleran bien la combinación, y se puede usar de manera rutinaria para inducir la anestesia en aquellos pacientes que sufren crisis abdominales.

Su costo elevado, no constituye un factor más importante que la seguridad que aporta.

La dosis de xilazina se administra a razón de 1 mg/kg por vía intravenosa, permitiendo que el medicamento ejerza su efecto, el cual aparece en tres a cinco minutos, cuando se observa una ligera ataxia, abatimiento del porte y relajación del labio inferior. Cuando se hacen evidentes estos signos es el momento de administrar el ketalar a razón de 2 mg/kg por vía intravenosa. Para que este último produzca su efecto, han de pasar dos a tres minutos; después de esto el animal cae en recumbencia y relajación. A aquellos animales que no respondan a la xilazina no se les debe administrar la ketamina para la inducción; sin embargo si estos sucede, entonces se incrementará la dosis de ketamina para lograr el efecto de este fármaco. La recuperación de la anestesia con xilazina y ketamina pueden ser difíciles; sin embargo, el tiempo que el animal permanezca anestesiado permite llevar a cabo operaciones como castración y otras de duración similar. En la experiencia del autor, el uso de ketalar solo o combinado siempre ha dado buenos resultados en el caballo.

### **COMBINACION DE KETAMINA Y XILAZINA CON DIAZEPAM PARA LA ANESTESIA EN EL CABALLO.**

El diazepam es un medicamento sedante derivado de las benzodiazepinas. Todavía no se dilucida del todo su mecanismo de acción. Ejerce su acción sobre los sistemas nervioso central, cardiopulmonar y muscular. Entre sus efectos sobre el sistema nervioso central se incluye disminución de la ansiedad debido al efecto que produce en el cerebro, a nivel de la formación reticular ascendente. Entre los efectos cardiopulmonares se encuentra una ligera disminución sanguínea y del volumen/minuto. También se observa aumento en la frecuencia cardíaca y en ocasiones cierto grado de depresión respiratoria. La relajación muscular es mínima. Se ha observado que el diazepam reduce el umbral a las convulsiones en algunos pacientes, pero de hecho no son observados los efectos depresores del diazepam en los caballos cuando se utilizan a las dosis recomendadas.

La combinación de diazepam con xilazina y ketamina parece ejercer un efecto sinérgico tal, que se prolonga la anestesia y la analgesia después de una dosis única. A la administración de estos medicamentos la inducción y la recuperación en los caballos es igual a la observada cuando se administra xilazina y ketalar solos. El único beneficio observable parece ser la prolongación de la anestesia, que alcanza hasta 25 a 30 minutos de duración. Parece que el diazepam coadyuva a eliminar las convulsiones que se asocian al utilizar materiales de contraste durante los estudios del conducto raquídeo con rayos X.

En esta combinación de medicamentos se recomienda el diazepam a dosis de 0.20 a 0.22 mg por kg por vía intramuscular, y administrarlo 20 minutos antes de inducir la anestesia con la combinación y ketalar-xilazina. Después de este tiempo se debe administrar la xilazina a una dosis 1.1 mg/kg por vía intravenosa. Se permite entonces que pase cierto tiempo para que desarrolle su efecto máximo, momento en el cual se debe administrar la ketamina a una dosis de 1.8 a 2.2 mg/kg por la vía intravenosa. Una de las desventajas que se presentan al usar diazepam son los intervalos que hay que esperar entre la administración de este compuesto y la inducción de la anestesia del animal en cuestión.

La combinación del ketalar-xilazina- diazepam también es compatible con el guayacol éter, si se escoge este medicamento para prolongar o mantener la anestesia en el caballo.

**SOLO RECUERDEN QUE LA RECUPERACIÓN ES POR LO GENERAL, VIOLENTA, ES ÚTIL CUANDO SE TIENE UN CUARTO DE RECUPERACIÓN ACOLCHONADO**

### **ANESTESIA CON KETAMINA EN EL PERRO**

En la experiencia del autor la ketamina es un excelente anestésico cuando se combina con la xilazina, la dosis recomendada es variable de acuerdo a la operación, es decir para una

operación de corta duración la dosis puede ser de 20 mg/kg y para una operación de duración intermedia a larga la dosis es de hasta 40 mg/kg. La combinación con xilazina permite una relajación adecuada inclusive para operaciones riesgosas o en animales viejos y enfermos débiles.

La ketamina sola como anestésico disociativo en el perro no produce la relajación característica de la anestesia y puede dar la impresión de que los animales tienen sensación de dolor, asimismo en animales con historia de convulsiones puede hacer que las convulsiones se hagan evidentes durante la anestesia sola con ketamina. Cuando se hace la combinación con cualquiera de los tranquilizantes fenotiazínicos el resultado es igualmente satisfactorio, es decir, existe relajación adecuada, la respiración es excelente y el grado de anestesia es considerado como de fase quirúrgica III o IV.

En México la combinación de ketamina con xilazina es muy utilizada, sobre todo cuando se carece de equipo de circuito cerrado para la administración de anestésicos volátiles.

También se ha utilizado medetomidine en dosis de 40 µg/kg con 5 mg/kg de ketamina mezclados en la misma jeringa, lo cual produce una anestesia similar a la que produce 1 mg/kg de xilazina y 15 mg/kg de ketamina. Pero la relajación con medetomidine/ketamina produce una relajación de mayor duración y además existe la posibilidad de antagonizar el efecto de la anestesia con atipamezole que es un antagonista  $\text{O}_2$  simpático.

### **ANESTESIA DISOCIATIVA CON KETAMINA EN EL GATO**

En el gato la anestesia con ketamina representa una de las mejores opciones de anestesia, si los felinos se tranquilizan previamente con xilazina en dosis de 0.25 a 1.0 mg/kg de acuerdo a la duración de la intervención quirúrgica, seguido de la administración por vía intramuscular de 40 mg/kg de ketamina, lo cual produce una inducción sin malestar para el animal, y de excelente relajación. El inconveniente en esta especie es que no parpadean, en consecuencia la cornea transparente no se lubrica fisiológicamente, y pueden producirse ulceraciones de la misma. Para evitarlo se recomienda aplicar en la córnea una vaselina oftálmica para evitar la desecación y la ulceración. Si no se tiene a la mano vaselina o algo similar, entonces se recomienda cerrar los ojos del animal moviendo el párpado una o dos veces por minuto, por períodos de 10 a 15 segundos para permitir la humectación de la córnea por la lágrima normal del animal.

La duración del efecto anestésico de la ketamina-xilazina es de hasta 2 horas y el tiempo de recuperación es similar al del pentobarbital. Sin embargo el animal presenta sus parámetros fisiológicos normales si no es que ligeramente aumentados para beneficio propio.

También se combinado la ketamina con medetomidina que es un agonista  $\text{O}_2$  simpático que se aplica en dosis de 40 µg/kg combinado con 5 y hasta 7.5 mg/kg de ketamina lo que produce una anestesia excelente para las ovariohisterectomías, además de que se puede antagonizar el efecto de la anestesia con atipamezole y la recuperación es rápida y excelente.

### **ANESTESIA CON KETAMINA EN EL CONEJO**

En el conejo la ketamina produceEn el conejo la ketamina produce efectos de acuerdo a la dosis. Si se administran 20 mg/Kg se produce un efecto inactivante con aumento de los reflejos que permite continuar o profundizar la anestesia con pentobarbital, o con volátiles, permitiendo inclusive la intubación endotraqueal sin dificultad. Si la dosis se aumenta hasta 44 mg/Kg entonces se produce un buen nivel anestésico con una duración de hasta 30 minutos. Para lograr anestesia de mayor duración se hace necesario aumentar la dosis hasta 75 mg/kg sin ningún efecto adverso para el animal. Si se desea aumentar la relajación muscular se puede añadir tranquilizantes como promazina (5 mg/kg) o xylazina (5 mg/kg).

### **ANESTESIA CON KETAMINA EN LOS RUMIANTES**

El efecto de la ketamina en los rumiantes (vaca, oveja, cabra) es de excelentes resultados, inclusive se puede administrar el medicamento sin necesidad de dietar a los animales. Se

indica esta anestesia para intervenciones de corta duración la dosis efectiva promedio para los rumiantes pequeños es de 20 mg/kg y en los rumiantes mayores como la vaca es de 2 mg/kg. El autor ha utilizado la ketamina para la cesárea en la vaca y se puede afirmar que el medicamento no afecta al neonato, e inclusive estimula la respiración, lo que le permite respirar con mayor intensidad y aumentando su viabilidad.

### **ANESTESIA CON KETAMINA EN EL CERDO**

En el cerdo la ketamina produce una anestesia disociativa excelente, utilizando dosis de 10 a 20 mg/kg. Para prolongar el efecto se puede combinar con tranquilizantes, que además permiten una buena relajación y aumentan el tiempo de anestesia.

### **ANESTESIA CON KETAMINA EN AVES**

En las aves el efecto de la ketamina es inversamente proporcional al peso, es decir, a mayor peso menor dosis, debido a esto la dosis recomendada será en función de peso:

Aves de menos de 100 g 0.2 a 0.2 mg/kg

Aves de 250 a 500 mg la dosis es de 0.05 a 0.1 mg/kg

Aves de 500 g a 3 kg la dosis es de 0.02 a 0.05 mg/kg

Aves de peso mayor a 3 kg la dosis es 0.02 a 0.05 mg/kg.

Es curioso mencionar que en el pichón, la ketamina no produce anestesia, inclusive en dosis elevada (400 mg/kg).

### **ANESTESIA CON KETAMINA EN ANIMALES DE LABORATORIO**

En la rata se utilizan dosis de hasta 100 mg/kg combinando con diferentes tranquilizantes para darle mayor duración.

Para una anestesia adecuada de 30 minutos de duración se ha utilizado 13 mg/kg de xilazina con 87 mg/kg de ketamina.

En el ratón la dosis de 100 mg/kg produce anestesia, en ocasiones se presenta cierto grado de excitabilidad pero no de consecuencia..

En el Criceto se recomienda la dosis de 100 mg/kg. Y en el cuyo la opinion general es que la analgesia que produce la ketamina y combinaciones de esta con tranquilizantes no producen niveles de anestesia adecuados.

### **TILETAMINA**

Derivado químico de la fenciclidina, con efectos y respuestas similares a los que produce la ketamina. Su margen de seguridad es bastante amplio. Se usa para la sujeción química de los animales, en este caso, perro y gato.

Cuando se administra en dosis baja, los animales pueden mostrar sensibilidad al dolor. En dosis elevada sobre todo en el perro, se puede observar una actividad convulsiva.

### **ANESTESIA GENERAL CON ANESTESICOS VOLATILES**

La anestesia con líquidos volátiles como el eter, fue la precursora como aniquiladora del dolor en el humano y el caballo. En la actualidad existen muchas sustancias que son líquidos volátiles o gases que pueden producir anestesia<sup>7,12,27</sup>. El objetivo de este capítulo es dar a conocer los métodos de manejo y administración de los agentes anestésicos volátiles mas fáciles de obtener en nuestro país.

Para entender la farmacología de los gases anestésicos, obsérvese la figura 7-8 que explica las proporciones de los diferentes componentes del organismo animal y la vía de acceso de los agentes anestésicos volátiles al ser vivo.

El anestésico (liposoluble) tiende a equilibrarse en los diversos compartimientos, la relación entre peso y flujo sanguíneo de los diferentes órganos y sistemas del animal permite deducir que el cerebro recibe un porcentaje de sangre mucho mayor que el resto del organismo. Por ello, y por tener un porcentaje considerable alto de lípidos, los anestésicos se difunden con facilidad y rapidez hacia el SNC<sup>27</sup>.

De ello deriva que para que el gas produzca su efecto ha de existir una concentración adecuada del medicamento en el cerebro. Esta se llama concentración cerebral eficaz, la cual depende de los niveles del medicamento existentes en la sangre que llega a irrigar al SNC, o sea la concentración sanguínea eficaz. A la vez se deben tomar también en cuenta los niveles existentes en los alveolos, o sea la concentración de anestésico en el aire inspirado, o sea la concentración eficaz de gas anestésico. La concentración del anestésico en el cerebro está determinada por varios factores, uno de los cuales es el transporte del gas hacia la membrana alveolar, lo cual a su vez, depende de la concentración del anestésico en el aire inspirado. Por lo general esto se prevee con anticipación y se expresa como porcentaje o presión parcial.

Una vez que el anestésico llega al pulmón se mezcla con los gases que ahí se encuentran, pues el volumen pulmonar total no es reemplazado en cada ciclo respiratorio. Lo que sucede es que los gases "viejos" existentes en el pulmón, producen un incremento exponencial en la concentración del anestésico a nivel de la superficie alveolar. Este efecto es determinado por:

.. Concentración del anestésico en el aire inspirado.

.. Volumen tidal.

.. Volumen respiratorio.

Así se producirá un cambio en la concentración del anestésico de los gases pulmonares que tienden a aumentar con cada ciclo respiratorio y, después de unas cuantas respiraciones, la concentración del gas anestésico en el pulmón será la mitad de la concentración presente en el aire inspirado.

En condiciones normales, las membranas alveolares y capilares no representan un obstáculo para la difusión de los gases hacia la sangre, y la difusión se lleva a cabo de manera casi instantánea. La velocidad de transporte estará determinada por la solubilidad del anestésico en la sangre, el flujo sanguíneo, el equilibrio entre ventilación y perfusión y la comparación existente entre las concentraciones venosa y arterial.

Una vez que el anestésico se encuentra en la sangre, su camino continúa hacia los tejidos, lo cual sucede cuando atraviesa las membranas por difusión. Este proceso dependerá de la solubilidad del gas en los tejidos, el grado de perfusión entre ellos y la tensión arteriolar del anestésico.

### **POTENCIA DE UN ANESTESICO**

La potencia de un gas anestésico no es de por sí importante, excepto cuando afecta a la capacidad de oxigenación durante la anestesia. la potencia no influye en la velocidad de inducción, la cual es determinada por el coeficiente de partición entre la sangre y el gas anestésico. En general, la potencia varía proporcionalmente de conformidad con la solubilidad en lípidos de los agentes anestésicos, según se asienta al principio en este capítulo (veáse farmacocinética de la anestesia inhalada).

### **INFLUENCIA DE LA GRASA CORPORAL.**

Los tejidos grasos del organismo se caracterizan por su bajo índice de perfusión sanguínea. esto limita la cantidad de anestésico que será determinada por el coeficiente de partición entre sangre y lípido, o sea:

Coeficiente de partición=  $\frac{\text{Concentración en lípidos}}{\text{Concentración en sangre}}$

Los anestésicos que poseen solubilidad elevada en los lípidos, como el metoxifluramo, pueden ser absorbidos en cantidades enormes por la grasa corporal y constituir una reserva que se llena continuamente durante una operación; puede ser necesario el transcurso de varias horas para eliminarse. Durante el mantenimiento de la anestesia, cuando se administran en cantidades continuas, los anestésicos producen consecuencias de poca importancia, lo cual se torna verdaderamente importante con los anestésicos fijos.

## CONTROL DEL TIEMPO DE INDUCCION Y RECUPERACION

La inducción para realizar la concentración adecuada y segura de un anestésico volátil ligeramente soluble puede tomar cerca de 10 a 15 minutos<sup>48,49</sup>.

Con agentes muy solubles es necesario mucho más tiempo, hasta dos y media horas. En este caso para lograr la inducción se requieren concentraciones peligrosas, muy elevadas, de anestésico volátil, y una vez inducida la anestesia se reducirá la concentración anestésica a niveles seguros.

Los tiempos de recuperación están sujetos a las mismas influencias que los tiempos de inducción. No existe manera de acelerar el proceso de recuperación, y con agentes altamente solubles la recuperación puede llevar horas.

La anestesia general también puede ser producida por medio de líquidos anestésicos que poseen un punto de ebullición muy bajo, lo cual permite su fácil vaporización a presión y temperatura ambientales. Los anestésicos más fáciles de obtener en México son los siguientes: Halotano, Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano y Desflurano:

En general se puede anestesiarse a cualquier animal con los anestésicos volátiles, e inclusive seleccionarlos en cuanto a su efectividad sobre las diferentes especies.

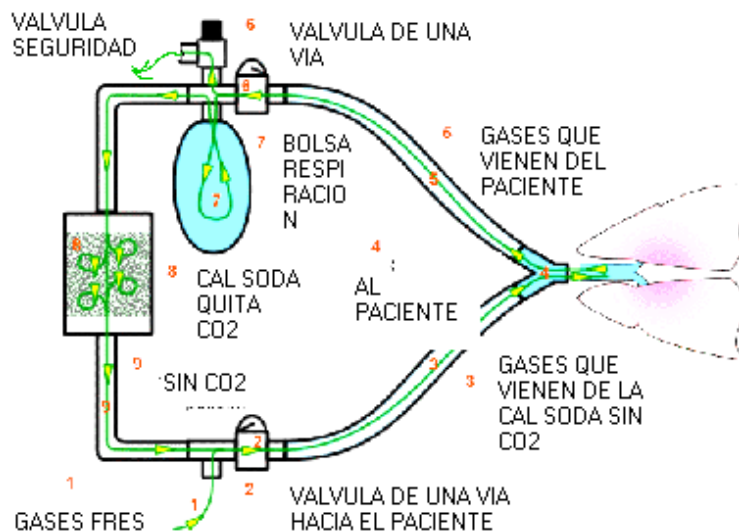
## INDUCCION A LA ANESTESIA CON ANESTESICOS VOLATILES

Para la inducción anestésica se administran los gases de varias maneras, según de acuerdo con el medio y las posibilidades del operador, ya sea utilizando máscaras o aparatos provistos de sondas traqueales o combinaciones de ambas. En su forma más sencilla, la inducción se logra haciendo que el animal inhale directamente el gas, gracias a los avances tecnológicos, la inducción de la anestesia con agentes volátiles, se administra a través de una máquina de anestesia, la cual consta de un circuito respiratorio, ya sea cerrado, semicerrado ó abierto, sin embargo, de inicio, el uso de una mascarilla fabricada idealmente adaptable a la anatomía respiratoria de los animales a anestesiarse, a diferencia de la utilización de gases con gases menos utilizados, para pequeñas especies tipo roedores ó uso experimental, en el caso de cirugías de urgencia ó programadas, lo ideal es iniciar una inducción inhalatoria pura con mascarilla para posteriormente proceder a una intubación endotraqueal, sobre todo para cirugías que tengan un estimado de duración prolongado.

El uso de vaporizadores para controlar la cantidad inspirada de agente volátil, ha sido un gran avance, sobre todo para la dosificación, en este caso lo ideal el utilizar el método de circuito cerrado: el oxígeno llega al anestésico (por encima o dentro de él) y promueve la vaporización. Esta mezcla de oxígeno y anestésico en forma de gas es inspirada por el animal. Durante la espiración se retiene el CO<sub>2</sub> en un recipiente con cal soda y de nuevo se inspira el resto del aire, previa adición de más gas anestésico con oxígeno.

La administración de anestésicos volátiles por medio del método semicerrado es similar al método de circuito cerrado. El anestésico es administrado junto con la corriente de O<sub>2</sub>. A la

espiración se pierde total o parcialmente el aire expulsado de los pulmones, por la presencia de un sistema de válvulas unidireccionales que hacen circular en una sola dirección el aire inspirado, como se puede apreciar en la siguiente figura:





La inducción con anestésicos volátiles no presenta mayores problemas cuando se trabaja con especies de talla pequeña como los gatos y perros pequeños, al inducirse en ellos la anestesia dentro de cámaras de acrílico transparente, o en campanas de vidrio. Sin embargo, en grandes especies es muy difícil inducir con agentes volátiles, porque la inducción es una de las fases de la anestesia que requiere grandes concentraciones de gases anestésicos y una buena sujeción.

Al igual que en la descripción presentada al principio del capítulo de anestesia, la inducción como procedimiento se divide en tres etapas bien definidas:

1. De miedo o forcejeo voluntario por miedo.
2. De forcejeo involuntario.
3. Anestesia.

En el caballo la primera etapa se caracteriza por la presencia de todos los síntomas de miedo, como forcejeo, respiraciones rápidas y profundas, midriasis marcada y pulso acelerado y fuerte. Algunas veces estos animales responden con apnea voluntaria de corta duración. Si el aporte de oxígeno es muy bajo y la concentración anestésica muy elevada, los caballos se excitan aún más por la sofocación desesperante que padecen.

Cuando se salva esta etapa, se observa un forcejeo involuntario. En esta etapa los periodos de forcejeo se hacen más prolongados y los movimientos más lentos e incoordinados, aunque poderosos, sobre todo los de las extremidades locomotoras. Todavía en esta etapa los párpados se encuentran abiertos, la midriasis persiste acompañada de nistagmo con periodos largos de apnea involuntaria.

Estos síntomas dan paso a la tercera etapa, en la cual se produce relajación general de los músculos esqueléticos con una pérdida progresiva de la intensidad de los reflejos en las extremidades y el cuerpo; la cola del caballo se relaja; la respiración es superficial, con predominancia abdominal, y disminuye su frecuencia. El pulso y la frecuencia cardíaca se tornan regulares.

Cuando la anestesia es muy ligera los párpados pueden estar abiertos o temblorosos, o ambas cosas, con la presencia de un fuerte reflejo corneal. A medida que se profundiza la anestesia se hace más lento el reflejo corneal y la pupila se encuentra en estado de miosis.

En un estado de anestesia profunda la respiración es lenta y superficial; el pulso es normal en frecuencia, pero más débil que en etapas anteriores; el reflejo anal es débil e inclusive se observa relajación y salida frecuente de excremento; el reflejo corneal se pierde por completo y pupila presenta una miosis franca.

Cuando se permite que la anestesia se profundice más allá de la tercera etapa, sobreviene parálisis medular, por lo que se presenta paro respiratorio seguido de un estado de anoxia

que ocasiona paro cardiaco y muerte. Esto es precedido por una dilatación pupilar bastante marcada.

### **DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION DE LOS ANESTESICOS VOLATILES**

Los anestésicos volátiles son metabólicamente inertes, pues no se biotransforman más que en pequeñísima proporción y se distribuyen de modo uniforme según las leyes generales de los gases. Se acepta a la fecha que los anestésicos volátiles afectan al tejido nervioso por una unión física reversible con la membrana celular de las neuronas, al lograr un estado de equilibrio iónico en éstas, que impide el potencial de acción.

**EXCRECION:** Se puede decir que los anestésicos volátiles salen del organismo por la misma vía que entraron. La excreción de los anestésicos volátiles se inicia inmediatamente después de retirar la sonda endotraqueal o máscara, siguiendo gradientes de concentración que se ajustan también a las leyes de los gases.

Los anestésicos volátiles se excretan en un término de cinco minutos hasta en un 50% de la dosis total anestésica, y el 50% restante se excreta con más lentitud, según el anestésico.

**RECUPERACIÓN:** Los animales vuelven de la anestesia con síntomas muy similares a los de la inducción, pero en sentido inverso. El forcejeo es menos peligroso pero no deja de ser violento, sobre todo en el caballo, al cual se le debe obligar a permanecer más tiempo en decúbito lateral para que excrete la mayor cantidad de anestésico posible y así evitar traumatismos innecesarios cuando intente ponerse en pie antes de tiempo.

En bovinos, basta acomodarlos de tal modo que permanezcan en decúbito ventral, es decir, sobre su esternón, y dejarlos que se recuperen solos.

En especies menores la recuperación no presenta problemas porque se dejan en jaulas acolchonadas que les impidan lesionarse.

### **ANESTESICOS INHALADOS UTILIZADOS EN MEXICO**

Los anestésicos volátiles que se pueden encontrar con facilidad en México son: El éter, cloroformo, agentes inhalados que en la actualidad son utilizados para experimentación en ratas y pequeñas especies, los utilizados para anestesia general para cirugías programadas son: Halotano, Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano y Desflurano. Todos han sido utilizados, experimentalmente, y son utilizados a nivel hospitalario para uso humano, su utilidad y eficacia, así como manejo, dependerá de la experiencia del anestesiólogo. Mencionaremos el uso del éter y cloroformo para conocimiento y manejo de animales a nivel experimental en laboratorio.

#### **ETER (etil éter, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)**

- \* Líquido incoloro.
- \* Altamente volátil e inflamable.
- \* Olor característico.
- \* Sabor dulzón ardiente.
- \* Hierve a 35°C, MUY INFLAMABLE.
- \* Explosivo al mezclarse con el aire, O<sub>2</sub> y óxido nitroso.
- \* Se disuelve en H<sub>2</sub>O en proporción de 1:10. También es soluble en aceites y solventes oleosos.
- \* Se oxida poco a poco al exponerse a la humedad, la luz y el aire, con lo cual se forman peróxidos muy irritantes a las vías respiratorias y retardan la anestesia.

#### **EFFECTOS DEL ETER SOBRE LOS DIFERENTES SISTEMAS ORGANICOS DEL ANIMAL.**

En la inducción a la anestesia, el éter estimula la respiración y, una vez anestesiado el animal, la deprime. La estimulación inicial se debe a que las vías respiratorias son muy susceptibles. Esto puede dar lugar a una alcalosis que, aunada a un paro respiratorio, puede matar fácilmente a los animales anestesiados con éter. La depresión posterior a la inducción anestésica se debe a un efecto directo sobre el centro respiratorio. Este problema se evita con sólo premedicar al animal con atropina antes de la inducción.

Se puede afirmar que el éter no afecta al corazón ni lo sensibiliza a la adrenalina como el cloroformo. No produce efecto tóxico alguno en el riñón en periodos cortos de anestesia. Algunas veces produce anuria en anestésias prolongadas. Cuando se anestesian animales muy viejos o muy jóvenes, se protegen con la administración pre y posoperatoria de dextrosa al 10%.

Produce efecto inhibitorio sobre el tubo digestivo tanto en el tono como en la motilidad, y a planos anestésicos muy profundos produce depresión total de las funciones intestinales. No posee efecto hepatotóxico. Causa profunda relajación de la musculatura esquelética porque posee un efecto curariforme, lo cual potencia la acción de los relajantes musculares.

En el metabolismo el éter produce hiperglucemia por interferir con la utilización de la glucosa y se acentúa la hiperglucemia debido a la adrenalina liberada durante la inducción.

La disminución en la utilización de la glucosa puede ser causada por el éter, ya que disminuye la capacidad de oxidorreducción celular en general.

### **DESVENTAJAS DEL ÉTER**

Es inflamable, muy soluble en sangre, produce inducción y recuperación lentas. Es explosivo y hierve a baja temperatura.

Se debe guardar en un lugar fresco. No en el refrigerador.

Dura poco a temperaturas elevadas (forma peróxidos) y puede explotar.

### **VENTAJAS DEL ÉTER**

Es el más seguro si se utiliza con la premedicación adecuada.

Deprime al sistema nervioso central, sin afectar a otros sistemas, al establecer primero la analgesia antes que la anestesia, debido a su acción sobre el sistema piramidal y extrapiramidal produce una buena relajación, además actúa a nivel de la placa neuromuscular potenciando a los relajantes musculares como los derivados del curare. También se debe evitar el uso de aminoglicósidos por que se potencia el efecto bloqueador neuromuscular.

Produce buena anestesia en animales jóvenes, cerdos, terneras, perros y gatos.

Se usa preferentemente en especies menores.

### **CLOROFORMO (CHCl<sub>3</sub>)(triclorometano)**

\* Líquido incoloro volátil, NO INFLAMABLE.

\* Olor característico, sabor dulzón ardiente.

\* Insoluble en agua (sólo un 0.5%).

\* Solubles en aceites y solventes de aceites.

\* Fácilmente oxidado por la luz y el aire al producirse fosgeno (COCl<sub>2</sub>) y gascloro, los cuales irritan en gran medida las vías respiratorias.

\* Para evitar su descomposición, se añade 1 a 2 cc de etanol a cada 100 cc de CHCl<sub>3</sub>.

Aunque el CHCl<sub>3</sub> ya no se utiliza por sus efectos tóxicos, las necesidades de campo obligan a utilizarlo en algunas ocasiones, y por ello resulta pertinente revisar sus efectos en el organismo. El CHCl<sub>3</sub> irrita a las mucosas, sobre todo a la conjuntiva, pero en concentración anestésica no es tan irritante como el éter.

Para obtener una rápida inducción a la anestesia se usa a una concentración inicial de 2 a 4%, y se administra a efecto. Una vez que se establecen la anestesia, se reduce la concentración a 1 ó 1.5% para mantenimiento, con lo que se evita un paro respiratorio. La concentración alveolar mínima es de 0.77% siendo ligeramente más potente que el halotano. Gracias a su potencia, se administra de preferencia en grandes especies.

Al inicio de su administración el CHCl<sub>3</sub> produce aumento reflejo de la respiración debido al miedo que les produce a los animales durante la inducción, pero una vez establecida la anestesia empieza a ejercer su efecto depresor sobre el centro respiratorio. Posee además efecto de broncodilatación. No se debe de administrar a animales con enfermedad respiratoria.

El CHCl<sub>3</sub> sensibiliza directamente al miocardio, sobre todo cuando se administra en concentraciones elevadas durante la inducción. Produce además un efecto hipotensor

general, por acción directa sobre los músculos lisos del lecho capilar. Estos efectos se acentúan cuando el nivel de anestesia es muy profundo, o debido a las altas concentraciones administradas durante la inducción. Estos problemas se evitan en cierto grado con sólo premedicar atropina e inducir con tiobarbitúricos.

El cloroformo produce un efecto tóxico sobre el hígado, y en períodos largos de anestesia causa necrosis central y degeneración grasa de los lobulillos hepáticos. El problema de hepatotoxicidad se hace más evidente cuando los animales son sometidos a períodos prolongados de ayuno antes de la anestesia. La hepatotoxicidad puede inducir muerte súbita aparentemente 48 a 72 horas después de la anestesia.

En animales preñados, el  $\text{CHCl}_3$  produce necrosis aguda del hígado materno y de la placenta, pero en caso de cesárea es útil porque no afecta la viabilidad del recién nacido e incrementa su frecuencia respiratoria.

En muchos países ya no se recomienda como anestésico y se recomienda como eutanasia en todas las especies.

### **OXIDO NITROSO**

No es de uso en Veterinaria por ser un analgésico débil, además de que cuando se utiliza en combinación con otros anestésicos no reduce significativamente el % de anestésico utilizado. En su contenedor viene comprimido a 750 psi. Cuidado no los dejen caer porque explotan como una bomba.

### **HALOTANO (flutane, halsan, $\text{C}_2\text{HBrClF}_3$ )**

\* Líquido incoloro, muy volátil, NO INFLAMABLE.

\* Olor dulzón.

\* Se descompone con la luz, por lo que se le añade 0.1 cc de timol por cada litro para reducir su descomposición.

\* Es más potente que el éter y el cloroformo.

El halotano es un alcano halogenado. Los enlaces de carbono-fluoruro generan su naturaleza no inflamable y no explosiva.

Efecto Cardiovascular:

Al igual que el  $\text{CHCl}_3$  ejerce un efecto depresor sobre miocardio y el sistema cardiovascular en general, lo que da lugar a hipotensión, la cual será proporcional a la profundidad de la anestesia y puede llegar a una reducción de 30%. Dos CAM (concentración alveolar mínima) de halotano producen una disminución del 50% de la presión arterial y del gasto cardiaco. La depresión cardiaca causada por interferencia con la utilización intracelular de calcio produce un incremento en la presión auricular derecha.

Aunque el halotano es un vasodilatador de la arteria coronaria, el flujo sanguíneo coronario disminuye a causa de la caída de la presión arterial general. Suele mantenerse el riego miocárdico adecuado, ya que la demanda de oxígeno también se reduce. El halotano sensibiliza el corazón a los efectos desrítmogénos de la adrenalina, por lo cual deben evitarse dosis de ésta última por encima de 1.5 mcg/kg. Aunque el flujo sanguíneo a los órganos se redistribuye, la resistencia vascular general no se altera.

Normalmente, la hipotensión inhibe barorreceptores en el cayado aórtico y en la bifurcación carotídea lo que causa reducción en la estimulación vagal y aumento compensador en la frecuencia cardiaca. El halotano amortigua este reflejo. La disminución en la velocidad de la conducción del nodo sinoauricular puede generar un ritmo en la unión o bradicardia. Este problema se resuelve en parte con la premedicación atropínica antes de la inducción a la anestesia, procurando además una buena ventilación durante todo el proceso<sup>26</sup>.

Efecto Respiratorio:

De manera característica, el halotano causa respiración rápida y poco profunda por lo que es común la presentación de períodos de apnea, con duración de cinco a 10 minutos, sobre todo en el caballo que es muy sensible.

Los efectos ventilatorios del halotano se deben probablemente a mecanismos central (depresión bulbar) y periférico (disfunción de los músculos intercostales) Estos cambios se

exageran con enfermedades pulmonares preexistentes y se atenúan con estimulación quirúrgica.

El halotano se considera como broncodilatador, ya que a menudo revierte el broncoespasmo inducido por el asma. A su vez, deprime la depuración del moco de las vías respiratorias (función mucociliar), promoviendo hipoxemia y atelectasia posoperatorias.

**Efecto Cerebral:**

Al dilatar los vasos cerebrales, el halotano disminuye la resistencia vascular cerebral y aumenta el flujo sanguíneo del cerebro. La actividad cerebral se reduce con disminución en la velocidad electroencefalográfica y reducción en los requerimientos metabólicos de oxígeno.

**Efecto neuromuscular:**

El halotano relaja el músculo esquelético y potencia los fármacos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. El halotano, es un agente desencadenante de **hipertermia maligna**.

**Efecto Renal:** Al disminuir la presión arterial, el halotano reduce el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y el gasto urinario. Como la reducción del flujo sanguíneo renal resulta mayor que la reducción en la velocidad de filtración glomerular, la fracción de filtración aumenta. La hidratación preoperatoria limita estos cambios.

**Efecto Hepático:** Genera disminución del flujo sanguíneo hepático en proporción con la depresión del gasto cardíaco. Se ha comunicado vasoespasmo de la arteria hepática durante anestesia con halotano. El metabolismo y la depuración de algunos fármacos (fentanil, fenitoína, verapamil) parece perturbarse con el halotano. Otra evidencia de disfunción celular hepática incluye la retención del colorante bromosulfaleína (BSP) y elevaciones menores en las transaminasas hepáticas.

**Biotransformación y toxicidad:** El halotano se oxida en el hígado a su principal metabolito, el ácido trifluoroacético. El bromuro, otro metabolito oxidante, se ha señalado, pero es causa improbable de alteraciones posanestésicas en el estado mental.

La hepatitis por halotano resulta en extremo rara para 1:35 000 casos, y es diagnóstico de exclusión.

Cuando el halotano se usa de modo adecuado no afecta al hígado. Ahora bien, si se sospecha que los animales están deshidratados o agotados, se les administrará glucosa, y se someterán a rehidratación antes, durante o después de la anestesia. Este procedimiento tiende a proteger el hígado.

El margen de seguridad de este anestésico es muy restringido debido a la facilidad con que se volatiliza. Por tal razón se han ideado vaporizadores especiales (Fluotec) que no permiten que la concentración anestésica rebase del 4% v/v. Para el uso del halotano en grandes especies, se han ideado vaporizadores que pueden dar concentraciones en la mezcla anestésica hasta de 10 v/v. Este porcentaje es elevado, pero necesario para obtener una inducción rápida en el caballo y la vaca. Sin embargo, para el mantenimiento se usan concentraciones de 1 a 1.5% en todas las especies.

El halotano produce buena relajación muscular y se combina con succinilcolina si es que se desea obtener relajación muscular total. Empero, debido a la hipotensión que induce se evitará el uso de los siguientes fármacos:

- \* d-tubocurarina HCl.
- \* Hexametonio.
- \* Gallamina.
- \* Derivados fenotiazínicos (CDP, Tranvet, etc.)
- \* Reserpina.

**USOS:** Se puede utilizar en todas las especies. Se recomienda administrarlo con aparatos de anestesia de circuito cerrado para evitar desperdicios. Los bovinos pueden ser anestesiados durante horas y no se alteran la respiración, el electrocardiograma, los niveles de electrolitos ni las proteínas sanguíneas. Si se presenta acidosis muy marcada (pH 7.1), a la recuperación los animales vuelven al estado normal dentro de las tres horas siguientes a la recuperación. También se ha utilizado el halotano en pavos y pollitos recién nacidos. El autor-editor lo ha

utilizado en la castración de gatos y perros pequeños con gasas humedecidas con el anestésico con resultados excelentes

Cuando se utiliza ketamina como premedicación a la anestesia con halotano, la potencia del halotano se incrementa por lo que se recomienda tener cuidado al utilizar esta mezcla. Se puede precipitar una hipertermia maligna en cerdos (Landrace, Poland China, Pietrain), humanos y en perros sobre todo de la raza Greyhound. Este problema parece relacionarse con aspectos genéticos. El único antídoto de confianza a la fecha es el relajante muscular Dantrolene, en el cerdo con hipertermia maligna se ha utilizado en dosis de 3.5 mg/kg.

### **METOXIFLURANO (metoxane, metofane, metil éter, pentrane)**

\* Líquido transparente.

\* Olor característico a frutas.

\* **NO INFLAMABLE, NO EXPLOSIVO.**

\* Nombre químico es 2,2 dicloro-1,1, difluoroetil-metil éter.

No lo descomponen la luz, el aire ni los álcalis, a pesar de tomar un color café característico. Se le añade 0.1 cc de dibenzilamina para evitar que se formen ácidos. Es menos volátil que el halotano, pero más potente que éste.

Se usa principalmente para anestesiar pequeñas especies. Es muy difícil de volatilizar y la concentración máxima alcanzada durante la anestesia nunca o difícilmente pasa de 4 a 5%. Esta característica le da un amplio margen de seguridad en todas las especies.

La inducción con metoxiflurano es más lenta que con cualquier otro anestésico, por lo cual se recomienda inducir primero con tiobarbitúricos y mantener con metofane.

Conviene usarlo sólo en el perro y el gato, aunque últimamente se ha utilizado con éxito en aves.

El metoxiflurano ejerce mayor efecto sobre la respiración que el halotano, y es frecuente la apnea en los pacientes anestesiados con el metofane. No irrita al árbol traqueobronquial ni produce broncoconstricción o laringoespasma. Es útil en animales que padecen asma. En el aparato cardiovascular origina ligera hipotensión con o sin bradicardia. En los planos profundos de la anestesia se acentúan los signos sobre el aparato circulatorio. El corazón padece una bradicardia senoauricular, lo cual se evita premedicando con atropina. El metoxiflurano sensibiliza al miocardio, a las catecolaminas circulantes, por lo que se debe evitar su administración durante la anestesia. No afecta al riñón ni al útero, por lo que es utilísimo en cesáreas.

Posee además la ventaja de que la analgesia persiste incluso después de que los pacientes recuperan el control muscular. Hay que tener cuidado de valorar la profundidad de la anestesia porque el metoxiflurano distorsiona los reflejos. Por ejemplo, el palpebral y el pedal desaparecen muy rápido en los perros y gatos, mientras que en la vaca el palpebral tarda mucho en desaparecer; en consecuencia para valorar la profundidad de la anestesia se hace necesario cuidar de la frecuencia cardiaca y respiratoria, asimismo se debe valorar de manera constante el tono muscular.

### **VINIL ETER (CH<sub>2</sub> = CH)<sub>2</sub>, viniteno, divinil óxido.**

Es un derivado obtenido del etilo y el etileno. No se ha aceptado del todo en veterinaria.

Tiende a producir fibrilación ventricular en el perro.

Es un líquido incoloro de olor característico, al cual se le añaden 4 cc de alcohol absoluto por cada 100 cc para evitar su descomposición. Sin embargo, su fácil descomposición obliga a guardarlos en pequeños recipientes que permitan usar la totalidad una vez abiertos (en un término de 48 horas).

En veterinaria se ha utilizado en pequeñas especies en las que produce inducción y recuperación muy rápidas.

### **ENFLURANE (Etrane)**

Químicamente se parece al metoxiflurane, es muy potente, no inflamable, la luz no lo afecta. Es un éter halogenado, de olor leve, dulce, etéreo y no es inflamable a concentraciones clínicas. Produce irritación del SNC en forma similar a la ketamina, óxido nítrico y cloralosa. La anestesia y amnesia que produce es causa de una sobre estimulación de la actividad cortical, también puede producir un estado cataléptico. Para caballos se considera menos potente que el halotano y el isoflurane. Estímulos auditivos o luminosos pueden precipitar convulsiones. La premedicación con diazepam o barbitúricos reduce el efecto estimulante del enflurane.

A nivel cardiovascular, deprime la contractilidad miocárdica. La tensión arterial, gasto cardíaco y consumo de oxígeno miocárdico se encuentran reducidos. El enflurano sensibiliza el corazón a los efectos disrítmicos de la adrenalina pero de ordinario se toleran bien dosis de hasta 4.5 mcg/kg.

A Nivel respiratorio: comparte las mayor parte de las propiedades respiratorias del halotano. El enflurano causa depresión respiratoria de grado muy manifiesto. A nivel cerebral, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y presión intracraneal. A nivel neuromuscular, este anestésico relaja el músculo esquelético. Durante la anestesia con este agente tanto el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y el gasto urinario se reducen. A su vez existe también, una disminución en el flujo sanguíneo hepático.

**Biotransformación y toxicidad:**

El fluoruro es un producto terminal del metabolismo del enflurano. Es improbable la disfunción renal detectable.

Su uso con relajantes musculares, potencializa importantemente sus efectos bloqueadores.

### **ISOFLURANE (Forane)**

Anestésico volátil no inflamable con olor etéreo punzante.

Isómero del enflurane, a diferencia de este no produce un aumento en la irritabilidad del SNC. En el caballo no produce efectos tóxicos, y es considerado como de potencia similar a la del halotano. La recuperación en el caballo es más suave que con los demás anestésicos volátiles.

**Cardiovascular:** Causa depresión cardíaca mínima in vivo. Se ha visto que afecta el flujo sanguíneo coronario sobre todo cuando usado a concentraciones elevadas, produciendo el efecto "Secuestro coronario" provocando isquemia miocárdica regional durante episodios de taquicardia ó disminuciones en la presión de riego sanguíneo.

**Respiratorio:** Al igual que los otros halogenados produce depresión respiratoria, pero la taquipnea resulta menos pronunciada. Se considera un buen broncodilatador a pesar de producir una irritación a nivel de vías respiratorias superiores. A nivel cerebral, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Este anestésico reduce los requerimientos de oxígeno metabólico cerebral.

A su vez al igual que el enflurano, disminuye el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y el gasto urinario, A su vez disminuye el flujo sanguíneo hepático total.

### **SEVOFLURANO (SEVORANE)**

Agente anestésico inhalatorio, no inflamable, es un isopropil-metil-éter fluorinado. Con un peso molecular de 200. Es un líquido volátil claro, incoloro, de olor agradable.

En estudios, se ha mostrado se un agente de inducción y recuperación rápida, etapa de excitación casi nula, no afectando a las vías respiratorias ó aumento en las secreciones. Deprime la función respiratoria y disminuye la presión arterial en relación con la concentración empleada. A concentraciones elevadas produce taquicardia. Su baja solubilidad en sangre le confiere una rápida inducción. Este anestésico es de uso nuevo en el mercado, utilizado en hospitales con máquina de anestesia, debido a su rápida eliminación y con pocos efectos postoperatorios utilizado seguramente, principalmente en cirugías de pequeñas especies de corta duración. Produce una buena amnesia y buen plano quirúrgico. El editor lo ha utilizado en la esterilización de gatos machos con muy buenos resultados utilizando una gasa

impregnada de sevorane lo cual produce una anestesia excelente de corta duración y los pacientes se recuperan rápidamente con total olvido del incidente.

### **OXIDO NITROSO**

Se embotella en cilindros de acero a una presión de 50 atmósferas, tiene olor agradable y no es inflamable, pero al mezclarse con éter y oxígeno puede generar una capacidad explosiva de consideración. La utilidad de este gas anestésico alcanza su máximo cuando se le combina con halotano o con metoxiflurano, por sí solo no puede inducir un estado anestésico de consideración. Además cuando se administra debe ser acompañado de oxígeno para evitar inducir estado de hipoxia con daño cerebral.

### **MEDICACION PREANESTESICA Y POSANESTESICA**

La inducción a la anestesia sólo con agentes volátiles en los animales domésticos, sobre todo en grandes especies, implica un riesgo para el paciente y para el médico. Por ello conviene instituir una medicación pre y posanestésica a fin de:

1. Tranquilizar al paciente para manejarlo con el mínimo de riesgo para él y para el médico.
2. Disminuir la cantidad de anestésico necesario para obtener el estado de anestesia quirúrgica deseada.
3. Disminuir el flujo de saliva y de las secreciones respiratorias que podrían obstruir la respiración.
4. Proteger al paciente de los reflejos vagales y del paro cardiaco que se producen debido a la acción de los anestésicos y a los actos o manipulaciones quirúrgicas.
5. Reponer líquidos perdidos antes, durante o después de la intervención quirúrgica.
6. Abolir el dolor de las zonas operadas, cuando el paciente se ha recuperado ya de la anestesia.

Para explicar la manera cómo se integra la premedicación a la anestesia, se describe a continuación lo que ocurre en un caballo de 500kg.

1. *Tranquilización.* Uno de los tranquilizantes para estos animales es la promazina HCl (CDP, Sparine) que se administra a razón de 1 mg/kg por vía intravenosa. Al usar este medicamento hay que evitar su contacto previo con la sangre del animal, porque desnaturaliza fácilmente los componentes proteínicos de ésta. Si esto sucede, cuídese de no inyectar la sangre presente en la jeringa, a fin de evitar los choques por velocidad medicamentosa. Además, para evitar la bradicardia y la hipotensión por fenotiazínicos se administra atropina intramuscular (5 mg) cinco a 10 minutos antes del tranquilizante.

Otra opción para tranquilización previa es la detomidina (Domosedan) el cual produce un efecto de tranquilización de efecto y duración proporcional a la dosis.

Una vez que se observan los efectos tranquilizantes del medicamento sobre el animal (lo cual sucede cinco a 10 minutos después de la administración intravenosa), se procede al segundo paso.

2. Administrar tiopental sódico a razón de 0.75 a 1.0 g por cada 100 kg de peso, por vía intravenosa rápida (5 a 10 seg). Después de la inyección, el animal caerá en ocho a 10 segundos. Un ayudante debe sujetar una cuerda que se fije en el cabezal, para que al caer el animal jale hacia arriba y a un lado y no se azote.

Con esta dosis el animal dura anestesiado 20 a 30 minutos. Al cumplirse este tiempo su recuperación será rápida. Si así se desea, se obligará al animal a permanecer en recumbencia el mayor tiempo posible. Esto se logra con sólo disponer una persona que evite que el animal eleve la cabeza y el cuello, los cuales le sirven de apoyo y proyección para levantarse. Cuando el animal muestra fuerza y animosidad adecuados para levantarse, se le permite entonces incorporarse. Si se desea prolongar la anestesia, se administrará pentotal intravenoso en forma intermitente a efecto. Si se quieren utilizar anestésicos volátiles, se administran por cualquiera de los métodos disponibles. Cuando se sospeche dolor



posoperatorio se administra neomelubrina, y si el dolor es intenso se utiliza un derivado de narcóticos como la meperidina.

### **ANESTESIA GENERAL CON RELAJANTES MUSCULARES**

En este caso los relajantes musculares son utilizados para disminuir el forcejeo muscular durante la inducción, además de permitir maniobras de intubación endotraqueal<sup>3,8,10</sup>. El uso de anestesia general combinada con relajantes musculares ha tenido mayor aceptación en la clínica equina y la canina. En equinos se aplica la succinilcolina con tiobarbitúricos o gliceril guayacol éter + tiobarbitúrico.

#### **Procedimiento con succinilcolina en el caballo:**

Se prepara la dosis de tiopental a razón de 1 g/100 kg, se punciona la yugular con aguja del 16 o del 18, y una vez asegurada la vía intravenosa de entrada, a la jeringa que contiene el tiopental se le adicionan 10 cc de succinilcolina que contenga una cantidad calculada de ésta a 0.1 - 0.15 mg/kg (no se olvide premedicar con atropina, esta omisión ha ocasionado muertes en caballos por paro cardiaco (experiencia del autor, editor). Inmediatamente después de mezclar los dos medicamentos se inyecta la solución de un golpe. El caballo cae más o menos en cinco segundos. Se debe procurar que no se golpee la cabeza. Una vez en recumbencia, el efecto de la dosis inicial dura unos 20 minutos. Después de este tiempo la recuperación es rápida.

Si se desea prolongar la anestesia, se utiliza cualquiera de los métodos ya mencionados.

El efecto de la succinilcolina se potencia si se tranquiliza previamente al animal con xilazina o con un derivado fenotiazínico (CDP, acepromazina).

#### **El gliceril guayacol éter (GGE) en el caballo**

Para anestesiar a un caballo de 400 a 500 kg se prepara un litro de solución de GGE, para lo cual se usa agua destilada. Se ponen 50 g de GGE y 50 g de glucosa, y se afora a un litro. Si el tiempo está muy frío, el GGE tiende a precipitarse, lo cual se evita calentándolo (baño María de 37°C a 60°C, hasta disolverlo). El caballo ha de ser tranquilizado previamente. Para tal efecto se le administra el GGE A EFECTO por vía intravenosa, valiéndose de un aparato de vonocllisis. La administración debe ser lo más rápido posible.

El animal trastabillea un poco, sobre todo hacia los lados, y tiende a caer pesadamente. Algunas veces se le nota excitado antes de caer. Es preferible tener una mesa quirúrgica hidráulica provista de correas de sujeción, para que en el momento de caer se le ponga en decúbito lateral. Si no se tiene mesa, entonces se usará el pasto o una cama de paja. Se mojará la cama para evitar el polvo.

El efecto del GGE dura unos 15 a 20 minutos, con lo cual se efectúan operaciones de corta duración como castraciones, tenotomías, neurotomías, etc. Si el objetivo de una intervención quirúrgica requiere mayor tiempo de anestesia, se le añaden 2 g de tiopental por litro a la solución original de GGE. Se puede mantener la anestesia con la administración intermitente de dosis sucesivas de tiopental. Si se desea continuar la anestesia con un anestésico volátil, se aplica por cualquier método accesible en el momento de la operación. En la recuperación los animales se ponen rápidamente de pie, sin problemas. Sólo proporcióneseles el silencio adecuado y véndeseles los ojos para evitar la tensión.

### **ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los medicamentos que estimulan el sistema nervioso central se clasifican según la parte del sistema nervioso donde ejercen su efecto<sup>17,34,47,48</sup>.

1. Estimulantes cerebrales o psicoanalépticos.
2. Estimulantes de la médula espinal.

Esta clasificación no es del todo estricta porque los medicamentos del grupo 1 pueden producir efectos similares a los del grupo 2 si se administran en grandes cantidades.

El principal uso de estos medicamentos consiste en antagonizar los efectos depresores de la anestesia.

Dentro de los medicamentos que corresponden al *grupo 1* se incluyen:

- \* Atropina.
- \* Xantinas (cafeína, teofilina y teobromina).
- \* Anfetamina.
- \* Metilamfetamina.

Entre los medicamentos del *grupo 2* se incluye:

- \* Estricnina.
- \* Antagonistas específicos de la morfina y derivados (nalorfina, naloxona).  
Niketamida- Coramina  
Pentileno tetrazol- Metrazol  
Picrotoxina  
Bemegrinde- Mikedimide  
Doxapram- Dopram  
Estricnina  
Nicotina  
Lobelina

### **Medicamentos que estimulan al cerebro y a la médula espinal.**

Aunque la atropina se estudia con más detalle entre los medicamentos que afectan al sistema nervioso autónomo, aquí será examinada desde el punto de vista toxicológico, por el envenenamiento que sufren los animales en el campo con plantas del tipo de la atropabelladona, hiosciamus y datura.

Cuando se administra este medicamento en pequeñas dosis, o se ingiere la planta, aparece una ligera estimulación del sistema nervioso central, lo cual se observa al producirse una polipnea de tipo eupneico, pero en grandes dosis se produce estimulación cerebral que consiste en malestar acompañado de excitación. Dosis mucho más grandes producen convulsiones seguidas de depresión, tanto de la médula como de la corteza cerebral. Si ocurre muerte se debe a parálisis respiratoria.

En la práctica diaria, a veces se observa una signología similar después de que los animales ingieren plantas de los géneros mencionados. En estos casos se debe tratar el período inicial de estimulación con dosis hipnóticas de hidrato de cloral o con pentobarbital, las cuales controlarán el período de estimulación central. Se repite la dosis de hipnóticos tantas veces como sea necesario. En caso de que se haya instituido el período de depresión, se administran estimulantes del tipo de la anfetamina.

### **DERIVADOS DE LAS XANTINAS**

Son rápida y completamente absorbidos después de su administración oral o parenteral. Una vez llegados al torrente sanguíneo, ejercen efectos centrales y periféricos. Si se desea producir con preferencia efectos de estimulación central, entonces la cafeína es el medicamento de elección. Por el contrario, los efectos de la teofilina y de la teobromina son predominantemente periféricos.

### **CAFEÍNA**

Es un estimulante del sistema nervioso central, que sobre todo ejerce sus efectos sobre la porción sensitiva y la corteza motora. Aumenta las capacidades mental y física, al mismo tiempo que disminuye la fatiga. No produce depresión después. En general incrementa la cantidad total de trabajo sin menoscabo de la fineza o exactitud requeridas por él. El centro más afectado es el respiratorio. Se estimula también el vago y al centro vasomotor.

La sobredosis con cafeína se manifiesta con síntomas de malestar, excitación y convulsiones, aumenta la frecuencia respiratoria y se presentan vómitos y diarreas. En estos casos es preferible usar el hidrato de cloral o bromuros para antagonizar los efectos de excitación. Los barbitúricos no son recomendables.

Después del período de excitación es muy raro que sobrevenga un período de depresión con la cafeína. Los efectos sobre el aparato cardiovascular son muy complejos y varían con la

dosis y con las características propias del animal. En dosis terapéuticas relaja la musculatura lisa, lo cual produce vasodilatación que encubre los efectos de estimulación vasomotora central, pero se aprecia un efecto estimulante directo sobre el corazón, el cual aumenta su frecuencia y fuerza de contracción. Esto se traduce en una ligera elevación de la presión arterial. A dosis muy bajas se frena el ritmo cardiaco por estimulación central del vago. La cafeína en forma de citrato o con benzoato de sodio se utiliza como estimulante respiratorio y estimulante general del SNC. Algunas veces se combina con digitálicos para estimular inicialmente al corazón.

No es muy útil en la depresión por barbitúricos, pero si lo es en la depresión causada por otros agentes depresores narcóticos o sedantes.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Equinos: 1 a 4 g. Bovinos: 1 a 4 g. Ovejas: 0.3 a 1.5 g. Cerdos: 0.3 a 1.5 g. Perros: 50 a 250 mg.

**Cafeína con benzoato de sodio:** La dosificación es la misma que la de la cafeína, con la única diferencia de que ésta se administra por vía subcutánea.

Gatos: 15 a 150 mg.

Cafeína citrato: Por vía oral se administra hasta dos veces la dosis indicada para la cafeína. Esto se debe a que el contenido de medicamento activo sólo llega a un 50% en estas presentaciones.

### **TEOBROMINA**

Se usa muy raramente, aunque se combina con sales de salicilatos. Es útil con diuréticos, sobre todo cuando se utiliza intermitentemente por períodos de cuatro a seis días de duración. También se combina el aceite de teobromona, que es un sólido a temperatura ambiente, pero se licua a la temperatura del cuerpo. Esta propiedad lo hace útil en la formulación de pesarios y supositorios.

n: Teobromina + Salicilato de calcio

Perro: 0.3 a 1.0 g.

Teobromina + Acetato de sodio

Equinos y bovinos: 8 a 15 g.

Perro: 0.3 a 1.0 g.

### **AMINOFILINA**

La teofilina se combina con etilendiamina para formar la aminofilina. Esta se recomienda en el tratamiento del enfisema vesicular de los caballos. Se ha empleado combinada con digitálicos para tratar la congestión por descompensación cardiaca en el perro.

#### **DOSIS**

Equinos: 2 a 5 g tres veces al día, por tres semanas en el alimento o en bolos.

Perro: 50 a 100 mg tres o cuatro veces al día, por vías oral, intramuscular o intravenosa.

### **ANFETAMINA Y METILANFETAMINA**

Medicamentos de potente actividad vasopresora que se clasifica dentro del grupo de las aminas simpaticomiméticas, las cuales estimulan todas las estructuras inervadas por terminaciones nerviosas adrenérgicas. Son poderosos estimulantes del SNC y su efecto sobre la médula espinal indica que pueden ser usados como analépticos. Estimulan fuertemente a la corteza cerebral y a los centros respiratorio y vasomotor.

Sus efectos se aprecian a la observación clínica por un aumento paulatino, sostenido y poderoso en la presión arterial, seguido de estimulación cardiaca y vasoconstricción periférica. Aumentan además la capacidad mental y mejoran la respiración.

Estos efectos aparecen dos a tres minutos después de la administración parenteral de metilamfetamina, y a los 30 minutos después de la administración oral. Su efecto dura nueve horas o más.

La metilamfetamina es más poderosa que la amfetamina. Estos compuestos reciben el nombre de estimulantes psicomotores por aumentar la capacidad física y mental de los animales que lo reciben.

Además de los efectos mencionados, producen anorexia, lo cual se consideraba útil en el tratamiento de los perros obesos. En la actualidad se ha visto que desarrollan taquifilaxia, para la cual se requieren dosis cuatro o seis veces más grandes después de cada dosificación.

**USOS:** Se les utiliza principalmente como analépticos, sobre todo en los casos de choque, cuando se encuentran afectados el sistema respiratorio y el circulatorio, y es inminente el colapso.

En la depresión anestésica disminuyen ligeramente el nivel de depresión central al estimular la respiración (en frecuencia y profundidad). Además, elevan la presión sanguínea. Recuérdese que las amfetaminas aumentan las posibilidades de hemorragia posoperatoria durante las 12 horas siguientes a la operación.

### **TOXICIDAD**

Es raro observar casos de toxicidad, pero cuando se presentan se observan signos de malestar, excitación, confusión mental, vigilia y posiblemente convulsiones. A dosis elevadas se presentan hemorragias cerebrales fatales. Para tratarlas, se administran bloqueadores  $\alpha$  (por ejemplo fentolamina), y se recomienda acidificar la orina con cloruro de amonio a fin de promover la excreción renal de la amfetamina.

### **DOSIS**

Caballo y vaca: 100 a 300 mg por vía subcutánea.

Perro: 1 a 5 mg/kg por vías subcutánea, intravenosa o intramuscular.

### **ANALEPTICOS**

Se llaman así todos los medicamentos que al ser administrados a un animal normal en dosis terapéuticas antagonizan la depresión respiratoria y producen convulsiones aún con dosis mínimas. Se utilizan para estimular pacientes sobredeprimidos por depresores del SNC y por anestésicos.

Los verdaderos analépticos sólo poseen efectos de estimulación sobre el SNC. Los principales son el leptazol, la niketamida y la picrotoxina.

### **LEPTAZOL**

También se llama pentilenotetrazol. Es un estimulante del SNC a nivel cortical que induce convulsiones. En condiciones normales afectan a los centros medulares estimulándolos, pero cuando están deprimidos por anestésicos o narcóticos, el efecto de estimulación sobre estos centros es todavía mayor que lo normal.

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático son también estimulados. Aumenta la frecuencia respiratoria e incrementa el flujo sanguíneo de arterias coronarias, con lo que mejora la función cardíaca y la circulación. Una vez administrado por vía parenteral se absorbe rápidamente, más rápido que la picrotoxina.

**USOS:** El leptazol se usa en los estados de depresión excesiva por anestésicos, sobre todo por barbitúricos. En este caso se administran continuamente por vía intravenosa y se interrumpe en el momento en que empieza a contraerse la musculatura esquelética; se reinicia la administración a los 15 minutos, hasta manifestarse el estado de recuperación. En caso de que la depresión no sea tan marcada se aplicará por vía intramuscular o subcutánea cada 15 minutos hasta obtener una respuesta de recuperación definida.

**DOSIS.** Equinos y bovinos: 0.5 a 1.0 g.

Perros: 50 a 100 mg.

Gatos: 25 a 50 mg.

### **NIKETAMIDA - CORAMINA**

Es un estimulante respiratorio que aumenta la frecuencia y la profundidad de la respiración al estimular directamente los centros medulares y los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo; produce cierto grado de vasoconstricción periférica y una elevación inicial de la presión arterial, lo cual es seguido de una hipotensión tensoria. Es menos potente que la picrotoxina o el leptazol. Aumenta la sensibilidad del centro respiratorio a los niveles de CO<sub>2</sub>, al igual que el seno carotídeo.

USOS: Encuentra especial aplicación en la depresión producida por el hidrato de cloral y la morfina. Es poco eficaz en el tratamiento de la depresión por barbitúricos. A pesar de estas indicaciones, la niketamida es poco útil en aquellos casos en que la depresión es de tipo neurogénico y medular, por la anoxia, y por ello los niveles de CO<sub>2</sub>, son máximos para una estimulación del centro respiratorio que de cualquier modo no ha respondido.

DOSIS: Equinos y bovinos: 2.5 a 3.5 g.

Perros: 250 a 750 mg.

Gatos: 250 a 500 mg.

Repítase la dosis cada cinco a 10 minutos. Dosis excesivas provocan convulsiones, las cuales han sido observadas en perros boxer.

### **PICROTOXINA.**

Se obtiene de la semillas de un arbusto (*Anamirta cocculus*) que crece en la India y en el Archipiélago Malayo. Es un poderoso estimulante de todo el sistema nervioso central. A dosis terapéuticas estimula principalmente a la corteza motora, cerebro medio y centros medulares. La estimulación se logra por inhibición de los impulsos inhibitorios transmitidos por GABA (ácido gamma-amino butírico). La inhibición de los mecanismos inhibitorios induce estimulación. A grandes dosis también estimula la médula espinal. Esto aumenta en gran medida la frecuencia y profundidad respiratorias. También eleva la presión arterial. Es muy eficaz para tratar el envenenamiento por barbitúricos. No es útil en el envenenamiento por morfina. El nivel terapéutico óptimo se obtiene con dosis elevadas, casi convulsivas. No es raro observar contracciones musculares al usar picrotoxina. Después de la administración intravenosa, sus efectos, tardan de cinco a ocho minutos en aparecer y de 10 a 30 minutos después de la administración oral, por lo que se tiende a sobredosificarla. A este respecto se prefiere el leptazol porque sus efectos aparecen con mayor rapidez. Se puede utilizar una combinación de los dos.

**DOSIS:** Equinos y bovinos: 60 mg. Perros: 1.5 a 6.0 mg.

Se calculan de 2 a 3 mg por cada 60 mg de pentobarbital, y hasta 2 mg por cada 60 mg de tiopental administrados a un animal.

### **MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS**

En medicina veterinaria y en especial en la clínica de perros y gatos se hace necesario controlar los episodios convulsivos, ya sea de origen nervioso, por dentición, parasitario o por intoxicaciones.

En el caso de la epilepsia canina idiopática, no se conoce la patogenia básica, tal parece que influyen factores hereditarios. Cuando se presenta tiene características de una convulsión generalizada, es usual que se presente a partir de los seis meses de edad y prolongarse hasta los cinco años. Las convulsiones se precipitan en el perro debido a estímulos repentinos, y "luces" intermitentes. Tal parece que existe una disfunción en los procesos de transmisión sináptica con dificultades en la síntesis y control de los neurotransmisores. La falta de estabilidad de las membranas celulares neuronales provocan una despolarización excesiva lo que de hecho explica la disfunción básica. Este efecto da lugar a descargas repentinas y excesivas en las neuronas cerebrales con ciclos de presentación recurrente.

Para el tratamiento de estas disfunciones se tienen a la mano diferentes medicamentos aunque casi todos vienen en presentaciones farmacéuticas de uso humano, entre éstas se pueden mencionar las siguientes:

Fenitoina  
Fenobarbital  
Mefobarbital  
Primidone  
Diazepam

### **FENITOINA**

Conocida como difenilhidantoina, ejerce su acción produciendo una depresión selectiva de las descargas de las neuronas motoras en la corteza cerebral. Tal parece que su efecto se realiza en la sinapsis, de tal manera que estabiliza la membrana de la neurona.

No produce efecto alguno sobre las neuronas normales además de que no produce efectos farmacológicos de hipnosis.

Se puede administrar por la vía oral, sufriendo una absorción lenta en el tracto gastrointestinal. Debido a esto se necesitan de varios días (hasta diez) para que produzca su efecto umbral a nivel cerebral.

En el perro se sugiere que la dosis sea de 35 mg/kg dos veces al día.

Sufre biotransformación hepática y excreción biliar, dando lugar a un ciclo enterohepático con una vida media de 3 horas en el perro. Si se administra en conjunto con fenobarbital, este estimula el sistema microsomal hepático y acelera la desaparición plasmática de la fenitoina, asimismo el tratamiento conjunto con cloranfenicol que inhibe al sistema microsomal hepático produce una disminución en la eliminación de la fenitoina.

En términos generales se puede decir que la fenitoina no es tóxica, sin embargo una sobre dosis puede provocar un colapso cardiovascular. Cuando se administran dosis elevadas pueden producir toxicidad directa en el corazón, e inclusive cuando se administra por vía intravenosa puede producir un paro cardíaco.

A diferencia de los barbituratos, no produce adicción o tolerancia.

Como reacciones adversas produce una inhibición en la absorción del ácido fólico y los animales pueden presentar estados de anemia de grado variable.

La administración conjunta de salicilatos y de fenilbutazona produce competencia por el punto de unión plasmática de fenitoina, provocando niveles sanguíneos del anticonvulsivo.

### **FENOBARBITAL**

Ya se discutió en páginas anteriores.

### **MEFOBARBITAL**

Químicamente es muy parecido al fenobarbital en el organismo es biotransformado en fenobarbital, fenómeno que se produce en un 100% cuando se administra por vía intravenosa y en un 50% cuando se administra por vía oral.

Existe una combinación de mefobarbital con fenitoina, la cual no se recomienda administrar a gatos.

### **PRIMIDONE**

Este anticonvulsivo presenta un mecanismo de acción similar al del fenobarbital, y de hecho tiene relaciones estructurales con el barbitúrico mencionado. Cuando el primidone es sujeto a los procesos de biotransformación orgánicas, hasta un 25% es transformado en fenobarbital.

No se recomienda utilizarlo en los gatos, porque si se usa en dosis excesiva puede provocar neurotoxicidad.

Entre las reacciones adversas se puede mencionar: ataxia, anorexia, taquicardia, hiperventilación y se han mencionado casos de hepatotoxicidad cuando se utiliza de manera crónica.

## ESTIMULANTES DE LA MEDULA ESPINAL

La estriquina y la brucina estimulan también al cerebro, pero su efecto principal lo ejercen sobre la médula espinal<sup>27,55</sup>.

### ESTRICNINA

Se obtiene de un árbol nativo de la India, Malaya, Indochina y norte de Australia. Pertenecce al género *Strichnos*, especie vómica. En forma pura se encuentra como sal sulfato de clorhidrato.

Se absorbe rápidamente después de la administración oral o parenteral, y se distribuye a todos los tejidos. No posee afinidad especial por el tejido nervioso. Sin embargo, después de absorbida ejerce su efecto de estimulación principalmente sobre el SNC.

La corteza cerebral puede ser estimulada ligeramente con dosis pequeñas. Para estimular los centros medulares se necesitan dosis convulsivas, lo cual contraindica el uso de la estriquina como un analéptico en la depresión por anestésicos.

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 de estimulación. Esto se logra por inhibición de las sinapsis inhibitorias de la neurona internuncial o de Renshaw, aparentemente por interferencia con la glicina (neurotransmisor a nivel espinal). Esta inhibición de las sinapsis inhibitorias induce sobreestimulación encefálica y, por ello, una respuesta exagerada al menor estímulo. Se excreta por la orina en término de 48 a 72 horas.

USOS: En dosis terapéuticas la estriquina puede servir como tónico nervioso general porque mejora los reflejos y acelera las respuestas nerviosas. Se usa ampliamente como tónico en la convalecencia de caballos, vacas y perros.

El polvo de nuez vómica se utiliza en el tratamiento de cólico; sin embargo, produce ligera estimulación del tubo digestivo, por lo que su uso en este caso se considera injustificado.

La estriquina aumenta el apetito y la digestión porque produce una secreción refleja salival y gástrica, y porque tiene sabor amargo.

### DOSIS

Nuez vómica	Sales de estriquina
Equinos y bovinos: 0.3 a 1.5g	Equinos y bovinos: 15 a 60 mg
Ovinos: 0.1 a 0.3 mg.	Ovejas: 5 a 15 mg.
Cerdos: 30 a 150 mg.	Cerdos: 2 a 8 mg.
Perros: 3 a 20 mg.	Perros: 0.3 a 1.0 mg.
	Gatos: 0.1 a 0.5 mg.

### ENVENENAMIENTO AGUDO CON ESTRICNINA EN EL PERRO

La terapéutica de esta intoxicación está basada en la capacidad de excreción que posee el perro para eliminar este fármaco. La terapéutica sintomática permite deshacerse del agente causal, esto es, los perros con intoxicación aguda son anestesiados con pentobarbital sódico (28 mg/kg) para liberarlos del efecto convulsivo del medicamento. Inmediatamente después se instituye una terapia líquida (2 gotas/seg) continua (1 a 2 l) mediante suero fisiológico con electrolitos y glucosa (5%). La anestesia se mantiene por 12 a 48 horas, o hasta que el animal al irse recuperando de la anestesia no muestre síntomas de intoxicación. Cámbiese de posición al paciente cada dos horas y manténgase abrigado o con la calefacción adecuada.

También se han empleado otros medicamentos para el control de las convulsiones en el perro como la carbamazepina<sup>28</sup>; sin embargo el autor también ha utilizado con éxito el diazepam como lo reporta en otras páginas de este libro donde se discuten las propiedades del diazepam.

## ANESTESICOS LOCALES

Los procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en los animales domesticos se pueden realizar, cuidando el bienestar animal y con una actitud plenamente humanitaria, utilizanod medios de sujeción adecuados, con la sedación correcta y añadiendo la anestesia local por infiltración, por bloqueo anestésico regional o epidural.

En equinos se usan los bloqueos nerviosos periféricos, inyecciones de anestésicos locales intra articulares, intrabursales y en anillo para el diagnóstico de cojeras y cirugias regionales.

Para auscultación, medicación y cirugía de cabeza, para anestesia epidural y mas.

Estos medicamentos modifican la transmisión nerviosa periférica. Al aplicarlos en nervios sensitivos causan la pérdida reversible de la conducción del impulso nervioso y de la sensación de dolor. Al aplicarlos en nervios motores producen parálisis reversible de los músculos que inervan5,12,13,37,53.

Entre las ventajas que se pueden mencionar al utilizar anestésicos locales se pueden mencionar: que el equipo para utilizarlos es mínimo, y que sus efectos sistémicos son mínimos.

Entre las desventajas de los anestésicos locales se puede mencionar: que para utilizarlos se hace necesario una cooperación absoluta del paciente, y en ocasiones se necesita de una sujeción total de los mismos.

Para usar los anestésicos locales se hace necesaria de una sedación previa lo que puede producir efectos sistémicos.

Existe un gran número de sustancias capaces de inducir anestesia local, pero los agentes más útiles se clasifican como sigue:

Por el tipo de medicamento:

Esteres	Amidas
Cocaina, Tetracaina	Lidocainam, Mepivicaina, Dibucaina
Procaina, Clorprocaina	Bupivicaina, Ropivicaina, Etidocaina

Clasificadas por la duración de su Acción:

De Acción corta:

Procaina: 60 – 90 Minutos, su efecto se establece lentamente

Clorprocaina: 30 – 60 minutos, su efecto se establece rápido

De acción intermedia:

Mepivicaina: 120 – 240 Minutos, su efecto se establece rápido

Prilocaina: 120 – 240 minutos, Su efecto se establece rápido

Lidocaina: 90 – 200 minutos, Su efecto se establece rápido

De efecto prolongado:

Tetricaina: 180 – 600 minutos, Su efecto se establece lentamente

Bupicaina: 180 – 600 minutos, Su efecto se establece en tiempos intermedios

Etidocaina: 180 – 600 minutos, Su efecto se establece rapidamente.

Clasificación por el tipo de anestesia local que producen:

Superficial/tópica – aplicando directo en tejidos, solo efectivo en mucosas y cornea.

Infiltración: Se difunde en el area de la insición quirúrgica, posible que interfiera con cicatrización, es posible producir otros efectos sistémicos por absorción del sitio de aplicación.

Regional: Aplicación perineural, desensibiliza area inervada por los nervios que son afectados por el anestésico local.

Intra articular: depositar anestésico en cavidad articular, produce insensibilidad.



Regional Intravenosa (Bloqueo de Beer): Depositar anestésico en una vena distal al torniquete, desensibiliza la parte distal al torniquete.

## FARMACOLOGÍA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

**ABSORCIÓN:** Aplicados tópicamente en la piel intacta no son absorbidos. Sin embargo, si existe una herida, escoriación o cualquier tipo de lesión cutánea, sí se absorben. La velocidad y cantidad de sustancia anestésica absorbida será proporcional a la extensión del daño, es decir, a mayor superficie dañada mayor absorción. Si la solución anestésica se administra juntamente con un vasoconstrictor, como la adrenalina, la velocidad de absorción disminuye y la duración del efecto anestésico aumenta. Este efecto de la adrenalina con anestésico local también se produce al aplicar el combinado a membranas mucosas, de donde se absorbe también el anestésico local. La concentración máxima de adrenalina en una sola solución anestésica es de 1:50 000. Concentraciones mayores provocan anoxia tisular, la cual da lugar a necrosis y esfacelación tisular. Así pues, cuando se aplica el anestésico local por infiltración, la velocidad de absorción dependerá del grado de vascularidad de los tejidos en que haya sido depositada.

En presencia de un estado inflamatorio, la velocidad de absorción es mayor y por consiguiente la duración de la anestesia será menor. Si hay infección, la anestesia local será deficiente, ya que los anestésicos locales necesitan un pH neutro o alcalino para disociarse y ejercer su efecto anestésico. En ocasiones, a los preparados anestésicos se les añade hialurodinasa a razón de 1.5 a 3 unidades/ml, con lo que se acelera el establecimiento de la anestesia local. Además el área anestésica aumenta hasta en un 40% respecto a la alcanzada con el anestésico local solo. La desventaja que presenta este procedimiento consiste en que disminuye el tiempo de duración y aumenta las posibilidades de toxicidad general, pues favorece la absorción.

### MECANISMOS DE ACCION

Los mecanismos anestésicos locales impiden la generación y conducción de impulsos. Su principal sitio de acción, al igual que otros anestésicos, es la membrana celular impidiendo la entrada rápida de los iones de sodio a nivel de los canales de sodio presentes en la membrana, ya que limitan el potencial de acción.

En términos generales los anestésicos locales actúan de manera disociada y su efecto parece deberse principalmente al catión de su fórmula ( $\text{NH}^+$ ). Se requiere un pH neutro o alcalino para disociar el anestésico y tener más cationes disponibles. A un pH ácido, como el presente en una área infectada, el anestésico se disociará poco y por tanto habrá pocos cationes. Esto da lugar a una anestesia local deficiente.

Los nervios periféricos son nervios mixtos que contienen fibras aferentes y eferentes que pueden ser mielinizadas (diámetro  $>1 \mu\text{m}$ ) o amielínicas (diámetro  $<1 \mu\text{m}$ ). Los nervios individuales o fibras nerviosas, se agrupan en fascículos envueltos por un perineuro de tejido conectivo. Existen además capas protectoras alrededor de los fascículos que dificultan la llegada de anestésico local al nervio.

Las fibras nerviosas se clasifican por su diámetro, velocidad de conducción, presencia o ausencia de mielina y función. En general la presencia de mielina y un mayor diámetro implican mayor velocidad de conducción. Las fibras nerviosas se

clasifican por su diámetro, velocidad de conducción, presencia o ausencia de mielina y función. En general la presencia de mielina y un mayor diámetro implican mayor velocidad de conducción.

### Tipos y características de las fibras nerviosas

Tipo de fibra	Función	Diámetro (µm)	Mielina	Velocidad de conducción (m/s)	Orden de bloqueo
A $\alpha$	Motora	12-20	+	70-120	4
A $\beta$	Tacto, presión	5-12	+	30-70	3
A $\gamma$	Tono muscular	3-6	+	15-30	3
A $\delta$	Dolor, temperatura	2-5	+	12-20	2
B	Preganglionar SNS	<3	+	3-15	1
SC	Postganglionar SNS	0,3-1,3	-	0,7-1,3	1
$\delta\gamma$ C	Dolor	0,4-1,2	-	0,5-2,2	1

Mientras Mas rápido se absorben mas rápido termina su efecto, y las posibilidades de ejercer un efecto tóxico sistémico será también mayor. Para evitar que se absorban rápidamente se añade adrenalina a la solución anestésica local con la finalidad de producir una vasoconstricción local y disminuir la velocidad de absorción. Los anestésicos locales son efectivos cuando se aplican a las mucosas o a en la cornea, pero su efectividad es nula cuando se aplica a la piel intacta. La absorción de los anestésicos locales en los sitios de inyección depende de la concentración del anestésico local y del sitio en donde se inyecta

#### BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION

La velocidad para biotransformar y eliminar los anestésicos varía con las diferentes especies animales y con los diferentes medicamentos utilizados.

En general, poco se conoce acerca de las vías metabólicas que siguen estos compuestos para su eliminación. Se sabe que la procaína es hidrolizada en los tejidos hasta formarse PABA y dietilaminoetanol, y que por esta razón, la procaína antagoniza el efecto bacteriostático de las sulfas. En el caso de la xilocaína, el hígado la biotransforma por desmetilación oxidativa y origina la formación de monoetilglicina y oxilidina. Esta última forma es activa y sufre otra biotransformación antes de ser excretada por vía renal.

La excreción de metabolitos se lleva a cabo principalmente por la orina, ya sea conjugados con ácido glucurónico o sin sufrir alteraciones.

#### TOXICIDAD

Al absorberse en grandes cantidades produce inquietud, excitación y convulsiones, lo cual es seguido de una fuerte depresión nerviosa, coma y parálisis de los centros bulbares. Esto último provoca paro respiratorio, a menudo mortal. El efecto de excitación inicial, seguido de depresión, se debe a la inhibición de los sistemas neuronales de inhibición en la formación reticular, lo que provoca excitación. Esta excitación termina en depresión respiratoria, refractaria al efecto de los analépticos contraindicados por agravar el paro, ya que éste se debe a una sobreexcitación del SNC.

#### EFFECTOS TÓXICOS EN EL SNC

Tremor muscular

Convulsiones

Depresión respiratoria  
 Depresión general del SNC  
**EFFECTOS TÓXICOS EN SISTEMA CARDIOVASCULAR**  
 Depresión de la contractilidad del miocardio  
 Hipotensión  
 Bradicardia  
 Fibrilación/taquicardia ventricular, sobre todo con bupivacaína  
 Metahemoglobinemia, asociada con benzocaína, pero puede presentarse con otros agentes  
 Reacciones alérgicas, asociadas con PABA  
 Toxicidad en los tejidos; puede causar daño reversible en el músculo esquelético, raro pero posible daño neuronal.

### **USO DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES**

En la práctica clínica, el sitio de aplicación determina el uso, por lo cual la anestesia local se divide en los siguientes tipos:

**Anestesia tópica.** El anestésico local se aplica a la superficie externa de membranas mucosas como las de la nariz, boca, ojos, oídos, y en la región perineal.

**Anestesia por infiltración o de campo.** Los anestésicos locales son depositados por inyección alrededor de, o en el sitio deseado.

**Anestesia regional.** Incluye las siguientes: a) bloqueo nervioso o anestesia de la conducción; b) bloqueo nervioso epidural o bloqueo epidural.

El bloqueo nervioso o anestesia de conducción se obtiene con sólo inyectar el anestésico alrededor, cerca o paralelo a los troncos nerviosos, en un punto superficial que se encuentra situado lejos del área quirúrgica o del sitio lesionado. Con esto toda la zona inervada por el tronco nervioso se vuelve insensible, además de que también se produce parálisis muscular si se encuentran nervios motores en el sitio de la aplicación.

Se puede poner como ejemplo de este tipo de anestesia local por bloqueo nervioso el procedimiento diagnóstico para cojeras en las extremidades de los caballos; el bloqueo paravertebral en la vaca para la rumenotomía, y cesárea por el flanco.

El bloqueo nervioso espinal o epidural es aquel por medio del cual el anestésico se deposita en el espacio subaracnoideo de la médula espinal y produce su efecto en las raíces espinales medulares. La inyección se efectúa en la porción caudal del canal raquídeo. La anestesia epidural obtenida será tan extensa como la cantidad de anestésico introducido. La epidural mínima se obtiene al inyectar 5-15 ml de solución anestésica. Con más de 100 ml se anestesian las raíces espinales anteriores. La anestesia epidural baja es útil para operar cola y perineo, y como coadyuvante en la auscultación rectal. Normalmente los animales permanecen de pie, pero en ocasiones se afecta el tren motor y caen en decúbito ventral. La procaína es el fármaco de elección para este tipo de anestesia, utilizando soluciones que van de 1 a 2.5%.

### **COCAÍNA HCl (metilbenzoilecgonina)**

Se encuentra en forma de cristales incoloros o como polvo blanco cristalino. Es muy soluble en agua (0.5 g en 1/2 cc). La presencia del radical éter la hace susceptible a la hidrólisis por el agua, los ácidos y los álcalis. La hidrólisis reduce su potencia anestésica local. Es muy útil como anestésico local por ser capaz de bloquear la conducción nerviosa cuando se aplica localmente. También posee efectos generales, pero no tienen utilidad terapéutica. Al aplicar la cocaína localmente en las membranas mucosas o en los tejidos expuestos por heridas o incisiones quirúrgicas paraliza a los nervios motores, y, en mayor grado, a las terminaciones nerviosas sensitivas. Estimula las capas musculares de los vasos sanguíneos. Y esto da lugar a un bloqueo de las áreas donde se ha aplicado, por lo que disminuye la agudeza de los órganos de los sentidos, sobre todo al aplicarla en la boca.

Este medicamento fue el primero medio que se tuvo para producir anestesia por infiltración, pero su toxicidad hizo necesaria la busca de nuevos compuestos que tuvieran mejor índice terapéutico.

Al ser absorbida estimula todas las partes del sistema central (cerebro, bulbo espinal y médula) y los individuos afectados muestran síntomas de exaltación y alteración en sus facultades mentales, así como un delirio muy semejante al que se produce en los envenenamientos con atropina. La cocaína ejerce un efecto directo sobre la médula espinal, donde produce primero una estimulación que aumenta la intensidad de los reflejos espinales y luego convulsiones de tipo tónico-clónico.

Los efectos tóxicos sobre los centros medulares se muestran al incrementarse la frecuencia respiratoria y algunas veces también al aumentar la profundidad de la respiración. Después de las primeras fases de estimulación respiratoria sobreviene una fase de inhibición del centro respiratorio.

La cocaína aumenta la presión sanguínea pues produce una constricción arteriolar por acción directa sobre las paredes de los vasos. Además de estimular el centro vasomotor, también incrementa la frecuencia cardíaca.

Los indios sudamericanos soportaban tareas pesadas gracias a la costumbre de masticar hojas de coca: ésta aumenta la fuerza de contracción voluntaria musculoesquelética al disfrazar el cansancio por medio de la estimulación del sistema nervioso central.

### **EFFECTO SOBRE LOS OJOS**

Dos o tres veces la instilación de cocaína en los ojos produce anestesia completa de la superficie del globo ocular, a una concentración de 2%, además de dilatación pupilar que puede ser aumentada con atropina. La parálisis de acomodación que genera es mínima. Se mantendrá húmedo el globo ocular porque al paralizarse los párpados se reseca el ojo y eso puede dar lugar a ulceraciones y opacidades de la córnea.

**USOS:** La cocaína es muy útil para anestesia de superficie en membranas mucosas y superficies tisulares expuestas. El efecto anestésico se presenta a los cinco a 10 minutos y persiste durante 20 o más minutos, según la concentración utilizada y grado de vascularidad del área donde se ha aplicado. La cocaína produce vasoconstricción y por ello no atraviesa la barrera presentada por una piel intacta.

En la actualidad ha dejado de utilizarse por existir nuevos preparados de tipo sintético que presentan mejores características. Sin embargo, en medicina humana se usa para tratar hemorroides, dolor de oídos, etc.

### **PROCAINA (HCl) (Neocaína, Novocaína, Etocaína, Syncaína, Kerocaína, Prolocaína, Planocaína, Neostonocaína, Novutox, Parsetic)**

Su nombre químico es 2-(dietilamino) etil P-aminobenzoato HCl. Su síntesis se obtiene por interacción por clorhidrin-etileno + PABA + dietilamina. Se presenta en forma de polvo o cristales blancos. Es soluble en agua en proporción de 1:1, y en alcohol, 1:15. Las soluciones se esterilizan por ebullición. Son descompuestas por los álcalis y metales pesados. La procaína es un anestésico local tan eficaz como la cocaína cuando se aplica directamente en los troncos nerviosos o subcutáneos, pero a la aplicación en membranas mucosas es seis veces menos potente que la cocaína.

La procaína es, con mucho, menos tóxica que la cocaína, sobre todo a la aplicación subcutánea. Además no afecta a la pupila ni produce espasmos vasomotores.

### **USOS**

Para anestesia local por infiltración.

Bloqueo nervioso.

Anestesia espinal.

Para anestesia de infiltración o de bloqueo nervioso se utilizan concentraciones de 1 a 5%, dependiendo del sitio anatómico a anestesiar. La cantidad de anestésico local necesario también depende del sitio elegido y de su extensión.

Se le añade adrenalina (1:10000 000) como vasoconstrictor para evitar su absorción generalizada y disminuir hasta 10 veces su posible toxicidad. Se usa la procaína para producir anestesia espinal. Sin embargo, este procedimiento puede dar lugar a meningitis aséptica, parálisis de los nervios craneales, radiculitis sacra, hemorragia y dolor en la región posterior del dorso del animal.

Se tienen informes de administración intravenosa de procaína para aliviar dolores de tipo artrítico, esguinces, fracturas, quemaduras y dolores posoperatorios. En estos casos se aplica al 0.5% por vía intravenosa, disuelta en solución salina fisiológica, o en dextrosa al 5%. La administración intravenosa es lenta (1 a 4 h/0.5 a 1 l). Se utiliza en el control de arritmias cardíacas durante la anestesia general, pues inhibe la conducción en focos ectópicos.

### **CONTRAINDICACIONES**

No se debe utilizar en caballos que sufren miastenia grave. Tampoco en animales digitalizados o a los cuales se les administren medicamentos anticolinesterásicos. Se contraíndica su uso junto con la succinilcolina porque potencia su efecto relajante muscular. No está indicada en presencia de infecciones tratadas con sulfas, ya que las inactiva fuertemente, porque al metabolizarse la procaína en los tejidos, se hidroliza en PABA y otros compuestos. El PABA resultante es un potente antagonista de las sulfas.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Al usar grandes cantidades de procaína se alcanzan niveles sanguíneos elevados y se produce estimulación del sistema nervioso central seguido de depresión. La inyección rápida intravenosa de procaína también estimula al SNC, donde produce convulsiones y lleva a la muerte.

Se pueden presentar reacciones anafilácticas graves. Cuando se utilizan concentraciones muy elevadas para anestesia epidural se presentan problemas de hipotensión muy marcada, lo cual se evita al utilizar las concentraciones más diluídas (1.0-2.5%).

### **DOSIS**

Para infiltración de la piel y las encías en el perro y el gato se usan soluciones al 2%. El efecto anestésico local se presenta en cinco minutos; en el caso de la epidural y perineural, en 10 minutos, con una persistencia en ambos casos de aproximadamente una hora. La anestesia paravertebral con procaína al 2% y 1:100 000 de adrenalina produce una excelente anestesia con duración de 2½ h.

En epidural baja con procaína al 2% en bovinos.

Terneras: 10 cc.

Vacas medianas: 12 ml.

Vacas grandes: 15 ml.

### **LIDOCAINA (Xilocaina, Lignocaina, Duncaína, Xylotox, Versicaina)**

Su nombre químico es 2-dietil amino-2-6,-acetoxilidida. La base es un polvo cristalino ligeramente amarillo, de olor característico, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en alcohol, cloroformo éter y aceites. La sal HCl es muy soluble en agua. En solución es muy estable y puede ser hervida aun en presencia de ácidos y álcalis. Se metaboliza en el hígado. Inhibe la conducción nerviosa bloqueando los canales de sodio en la neurona, disminuye la fase 0 de la depolarización cardíaca sin afectar la conducción nerviosa.

Por vía sistémica tiene propiedades analgésicas, cuando aplicado IV puede disminuir la respuesta al dolor.

En caballos las infusiones de lidocaina disminuyen el ileo posoperatorio por efecto directo, suprimiendo los impulsos de dolor, o por efecto anti inflamatorio sobre los neutrófilos.

En becerras con diarrea se ha aplicado por vía intraperitoneal para suprimir la hiperperistalsis.

En perros con el GI muy afectado por dilatación gástrica por volvulus (GDV) mejora la recuperación porque reduce la severidad de la lesión por reperfusión isquémica y por la respuesta inflamatoria.

El efecto anestésico local que ejerce es muy rápido, más intenso y más amplio que aquél de la procaína a la misma concentración.

Su potencia anestésica es dos veces mayor que la de la procaína a la misma concentración; sin embargo, a una concentración de 2% la lidocaína es 50% más tóxica en ratones.

La anestesia local de la lidocaína es eficaz tanto a la aplicación tópica superficial en mucosas como por infiltración. Es muy útil usada por infiltración o por bloqueo nervioso. Produce una buena anestesia por vía epidural. Se puede confiar en que la lidocaína anestesia peritoneo, tejidos y órganos de la cavidad abdominal por aplicación tópica. El efecto anestésico sobre las mucoas se manifiesta a los cinco minutos después de su aplicación, y persiste durante 30 o más minutos.

Aunque no tiene efectos de vasodilatación, se le añade adrenalina para retardar su absorción y evitar problemas de toxicidad generalizada.

Para infiltración local se utilizan soluciones de xilocaína al 0.5% con adrenalina 1:200 000. Para bloqueo regional se utilizan soluciones del 1 al 2% con adrenalina 1:200 000. Para bloqueo epidural en vacas se usan soluciones al 2% y en perros al 1%. Para anestesia tópica superficial de las membranas mucosas se utilizan soluciones al 4%. Esta concentración se emplea en inyecciones subcutáneas.

En ungüento y gel se usa la lidocaína al 5%; es útil para lubricar catéteres, tubos endotraqueales y aparatos de endoscopia. En la práctica la lidocaína produce en los animales, además de la anestesia local, un efecto de sedación y analgesia. Esto se explica cuando se usa en concentraciones y cantidades terapéuticas por la rápida absorción generalizada que sufre.

#### DOSIS MAXIMAS APROXIMADAS DE UNA SOLUCION AL 2% APLICADA POR VIA SUBCUTANEA

Equinos: 300 a 400 ml. Anti aritmico 0.25 – 0.5 mg/kg C 5 – 15 min IV hasta un total de 1.5 mg/kg, despues como necesario 0.05 mg/kg/min. Posoperatorio ileo 1.3 mg/kg una dosis IV LENTO durante 15 minutos, seguido de 0.05 mg/kg/min como necesario.

Bovinos: 300 a 400 ml.

Ovinos: 70 a 90 ml.

Porcinos: 70 a 90 ml.

Perros: 30 a 60 ml. En arritmias 2 – 4 mg/kg IV, máximo 8 mg/kg en 10 minutos. Epidural 4.4 mg/kg sol al 2%

Gatos: 6 a 8.5 ml. En casos de arritmias 0.25 – 0.5 mg/kg C 5 – 15 min IV hasta un total 1.5 mg/jg, después aumentar a 0.25 – 0.75 mg/kg IV lento/hora. Epidural 4.4 mg/kg en solución al 2%.

#### **PRILOCAINA HCl (propilocaína HCl, Citanes HCl)**

Su nombre químico es 2-(propilamino)-o-propionatuluidide HCl. Se disuelve en agua en proporción de 1:35. Es un anestésico local para aplicación por infiltración y epidural. Su potencia es similar a la de la lidocaína, pero la vasodilatación que produce es menor. la duración del efecto anestésico es mayor que con lidocaína. Sus demás propiedades generales son muy similares a las de la xilocaína.

Al aplicar prilocaína en dosis muy elevadas, se presenta metahemoglobina. Esta se trata con la inyección lenta de una solución al 1% de azul de metileno (1-2 mg/kg). De baja toxicidad cardíaca. Produce menos vasodilatación y es menos tóxica.

#### **TETRACAINA (ametocaína, pontocaína, pantocaína, recicaína)**

Es un polvo fino, blanco, cristalino, inodoro, muy higroscópico, muy soluble en agua, soluble en alcohol e insoluble en éter. Es un potente anestésico local (10 veces más que la procaína). Penetra fácilmente en las mucosas. No produce midriasis ni parálisis de acomodación. No afecta a la presión intraocular.

Con su sal clorhidrato, de aplicación tópica, produce anestesia de superficie en el globo ocular y la conjuntiva, membranas mucosas de la nariz, garganta y vías respiratorias. Se usa del 0.5 al 1% para aplicación en el ojo. En la nariz y garganta, del 1 al 2%.

Se le puede añadir adrenalina como vasoconstrictor. En ungüento al 0.5% es útil para disminuir el dolor producido por inflamaciones oculares, quemaduras, úlceras, mordeduras, heridas, etc.

Para la aplicación parenteral se usan soluciones que van del 0.05 al 0.25% por infiltración. Para inyección epidural, 0.5 al 1%. En estos casos el efecto anestésico tarda en presentar, pero dura más que el de la procaína.

#### TOXICIDAD

Es 12 veces más tóxica que la procaína. No es recomendable para uso parenteral.

### CLOROPROCAINA

Éster del ácido benzoico con propiedades de anestésico local. La epinefrina prolonga su duración reduciendo su velocidad de absorción y la concentración plasmática. Es inefectiva como anestesia tópica y, por producir tromboflebitis, no se recomienda para anestesia regional endovenosa y no se puede usar por vía espinal, ya que produce daño neurológico permanente por el bisulfito sódico de la solución. Su acción comienza a los 6-12 minutos, con un pico de máximo efecto a los 10-20 minutos y una duración de 30-60 minutos.

### MEPIVACAÍNA

Pertenece a la clase amidas su efecto es similar al de la lidocaína. Bloquea los canales de sodio. Metabolizado en un 99% en el hígado con productos mucho menos tóxicos y activos que la lidocaína. Aunque como hemos visto su principal vía de degradación es una vía más saturable que la lidocaína. Como anestésico local se usa para infiltración epidural. En la epidural no exceder la dosis de 8 mg/jg.

Tiene una duración de 2.5 hasta 3 horas.

#### DOSIS

PERROS Y GATOS: Dependiendo del sitio, se usa una solución al 2%, de la cual se administra de 0.5 a 3 mL.

EQUINOS; Intra articular 150 mg en una articulación. En otros sitios la dosis es variable.

### BUPIVACAÍNA

Inhibe la conducción nerviosa bloqueando los canales de sodio. Su efecto se inicia en forma lenta (20 minutos), pero su duración es prolongada (6 – 8 hs), lo que la hace más potente que la lidocaína y la mepivacaína.

En aplicación epidural su efecto se inicia en 15 a 20 minutos con una duración de 2 a 4 hs. Existe un preparado en el cual la bupivacaína se adsorbe a liposomas multivesiculares, cuando es infiltrada tiene una duración de hasta 96 hs.. Esta preparación se infiltra alrededor del sitio a insensibilizar.

Es un fármaco especialmente liposoluble y con una alta fijación a proteínas esto condiciona una resistencia a la hidrólisis del fármaco por parte del organismo. A nivel de excreción podemos decir que la acidificación de la orina puede duplicar su eliminación renal, fenómeno aplicable también a la mepivacaína y a la lidocaína.

Se usa para infiltración o infusión en el espacio epidural, con un volumen de inyección de 0.2 mL/kg, sin exceder 6 mL.

En liposomas viene en una concentración de 13.3 mg/mL en ampulas de 10 o de 20 mL.

#### DOSIS

**PERROS Y GATOS:** Por vía epidural 1 – 1.5 mg/kg; para bloqueos locales se usa la solución al 0.5% en dosis de 0.2 mL/kg

**ESPECIES MAYORES:** Solo se recomienda para infiltración local en cirugías menores.

### **ARTICAÍNA**

Esta amino-amida tiene la particularidad de presentar un enlace ester, lo cual origina una metabolización parcial cuando es hidrolizada por esterasas plasmáticas a metabolitos inactivos. Por ello se dice que su metabolización es muy rápida. Aunque después el organismo deba depurar su metabolito primario, el ácido articaínico, el cual es a su vez es metabolizado posteriormente a glucuronido de ácido articaínico, todos ellos eliminados a través de la orina.

### **ROPIVACAÍNA**

De efecto prolongado, congénere de la mepivacaina y de la bupivacaina, es menos soluble en lípidos con un volúmen de distribución bajo, un aclaramiento mayor y con una vida media mas corta que el de la bupicaina, con biotransformación rápida. Tiene una duración en su efecto de mas de tres horas en anestesia regional en equinos.

### **BENZOCAÍNA**

Solo para uso tópico, útil en especies acuáticas porque se absorbe rápido por las branquias y les produce anestesia general. En dosis altas se recomienda para eutanasia en peces.

Debido a que al metabolizarse se transforma en ácido benzoico, produciendo metahemoglobinemia.

### **ETIDOCAÍNA**

De larga duración, pero la desventaja es que aumenta el sangrado, efecto sobre todo observado en la cirugía dental

#### **PROPARACAÍNA**

Aprobado por la FDA para anestesia tópica en animales, en equinos para anestesia de la cornea, con una a tres gotas, en un minuto hace efecto, con una duración mas menos de 15 minutos con una irritación mínima.

Se puede usar para analgesia del canal auditivo y de la nariz, para cirugía menor, como remoción de suturas, extracción de cuerpos extraños, antes de la tonometría y de la cateterización del ducto lagrimal. En perros es asimismo efectivo.

En pacientes con cirugía de catarata se observó que proparacaina tiene propiedades antibacterianas [doi.org/10.1023/A:1026567912389](https://doi.org/10.1023/A:1026567912389).

En perros, gatos y caballos con keratitis ulcerativa, la proparacaina no afectó los cultivos buscando efecto en la población bacteriana o micótica [doi.org/10.1111/vop.12604](https://doi.org/10.1111/vop.12604)





**LITERATURA CITADA**

- 1.- Alitalo, Ilkka.: Clinical experiences with Domosedan in horses and cattle. Acta Vet. Scand. 82:193-196, (1986).
- 2.- Alitalo, I., Vainio, O., Kaartinen, L. and Raekallio, M.: Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. Acta. Vet. Scand. 82:131-136, (1986).
- 3.- Allen, Allert, J. and Adams, R.: Pharmacologic considerations in selection of tranquilizers, sedatives, and muscle relaxant drugs used in inducing animal restraint. JAVMA, 191:10, 1241-1244, (1987).
- 4.- Björk, A., Olsson, N.G., Christensson, E., Martinsson, K. and Olsson, O.: Effects of amperozide on biting behavior and performance in restricted-fed pigs following regrouping. p. 669-675 (1987).
- 5.- Benson, G.J. and Thurmon, J.C.: Regional analgesia of food animals. In: Current Veterinary Therapy 2. Edited by: Howard, Jimmy, L. pp. 71-82. Ed. W.B. Saunders Company, USA, 1986.
- 6.- Bloom, F.E.: Neurohumoral transmission and the central nervous system. In: The Pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman and Gilman's. pp. 235-257, Ed. Mac Millan, New York, 1980.
- 7.- Booth, H.N.: Drugs acting on the central nervous system. In: Veterinary Pharmacology and therapeutics. Edited by: Meyer Jones, L. Booth, H.N. and McDonald, L.E. pp. 191-404. Ed. The Iowa University Press. Iowa. 1977.
- 8.- Cano, M.S.T. y Fuentes, V.O.: El uso del glicerol guayacol eter como relajante muscular en el bovino. Nota informativa. Vet. Mex. 17: 126-129 (1986).
- 9.- Clarke, K.W., Taylor, P.M. and Watkins, S.B.: Detomidina/Ketamine anaesthesia in the horse. Acta. Vet. Scand. 82:167-179, (1986).
- 10.- Davis, L.E.: New Skeletal muscle relaxants in dogs and cats. JAVMA, 187:3, 281-282 (1985).
- 11.- Davis, L.E.: Use of analgesics after surgery in animals. JAVMA, 187:5, 513-514 (1985).
- 12.- Dripps, R.R., Eckenhoff, J.E. and Vandam, L.D.: Introduction to anesthesia 6th ed. Ed. W.B. Saunderson Company, USA, 1982.
- 13.- Drug Evaluations. Chapter: Local anesthetics. Edited by: American Medical Association. pp. 275-289 Ed. W.B. Saunders Company, USA, 1986.
- 14.- Drug Evaluations. Chapter: General anesthetics . Edited by: American Medical Association, pp. 291-307. Ed. W.B. Saunders Company, USA. 1986.
- 15.- Drug Evaluations. Chapter: Adjuncts anesthesia. Edited by: American Medical Association, pp. 309-325. Ed. W.B. Saunders Company, USA, 1986.
- 16.- Fikes, L.W., Lin, H.C. and Thurmon, J.C.: A preliminary comparison of lidocaine and xylazine as epidural analgesics in ponies. Vet. Surg. 18:1 65-86 (1989).
- 17.- Franz, D.N.: Central Nervous System stimulants. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman and Gilman's. pp. 585-591. Ed. Mac Millan, New York, 1980.
- 18.- Fuentes, V.O.: Sudden death in a stallion after xylazine medication. Accident or pharmacological side effect. Vet. Rec. 102:106 (1978).

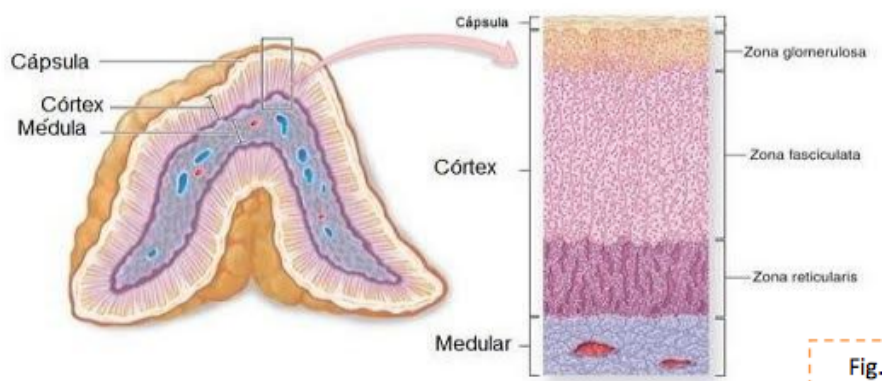
- 19.- Fuentes, V.O.: Shorth term immobilization in the horse with ketamine HCl and promazine HCl combinations. Equine Vet. J. 10:78-81 (1978).
- 20.- Fuentes, V.O., Ocampo, L., Zamora, F.M. y Tellez, R.R.: Nauroleptoanalgesia en el caballo con ciclohexamina. Vet. Rec. 2:158-160 (1973).
- 21.- Fuentes, V.O., Rivera, M.R. y R.Zamora.: Anestesia disociativa en el bovino. Vet. Mex. 9:247 (1973).
- 22.- Fuentes,V.O. and Tellez y Reyes R.: Ketamine dissociative analgesia in the cow. Vet. Rec. 94(21):482 (1974).
- 23.- Fuentes, V.O. and Tellez y Reyes R.: Mid line cesarean section in a cow with ketamine. Vet. Rec. 89:338 (1976).
- 24.- García Ovando, H., Errecalde, C y Prieto, M.V.: Efectos sedantes y analgésicos de Detomidina en terneros. Arch. Med. Vet. XXI, 2:173-176 (1989).
- 25.- Gonyou, H.W., Rohde Parfet, K.A., Anderson, D.B. and Olson, R.D.: Effects of amperozide and azaperone on aggression and productivity of growing'Finishing pigs. J. Anim. Sci. 66: 2856-2864 (1988).
- 26.- Greene, S.A., Hartsfield, S.M. and Tyner, C.L.: Cardiovascular effects of butorphanol in halothane-anesthetized dogs. Am. J. Vet. Res. 51(8): 1276-1279 (1990).
- 27.- Hall L.W. and Clarke K.W.: Veterinary Anaesthesia. Ed. Bailliere Tindall, England, 1983.
- 28.- Holland, C.T.: Successful long term treatment of a dog with psychomotor seizures using carbamazepine. Australian Veterinary Journal 65(12): 389-392 (1988).
- 29.- Johnson, Ch.A., Beemsterboer, J.M., Gray, R.P., Slusser, G.P. and Goullaud, L.E.: Effects of various sedatives on air cystometry in dogs. Am. J. Vet. Res. 89(9): 1525-1528 (1988).
- 30.- Jochle, W. and Hamm, D.: Sedation and analgesia with Domosedan (Detomidine Hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. Acta. Vet. Scand. 82:69-84, (1986).
- 31.- Lukini, c>O., Sumano,L.H., Ocampo,C. L., Huelgas, T. G y Fuentes, H.V.O.: Evaluacion comparativa del electrocardiograma en reposo y despu[es de sedacion con xilacina en equinos. Vet. Mex. 19:341-344 (1988).
- 32.- Mandelker, L.: Avian anesthesia, part 2: Injectable agents. Companion Animal Practice 2:10 21-23 (1988).
- 33.- Marshall, B.E. and Wollman: General anesthetics. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman and Gilman´s. pp. 276-299. Ed. Mac Millan, New York, 1990.
- 34.- Martin, R.J.: Tranquillizers, sedatives and general and local anaesthetics. In: Small Animal Therapeutics. Edited by: Martin, R.J. pp. 91-111 Ed. Wrigth, Great Britain, 1989.
- 35.- Morgan, D.W.T. and Legge. K.: Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. Vet. Rec. 124: 31-33, (1989).
- 36.- Muir, W.W., and Mason, D.E.: Side effects of etomidate in dogs. JAVMA. 194:10, 1430-1434, (1989).
- 37.- Murdoch, R.J. and Greene, N.M: Local Anesthetics. In: The pharmacology basis of therapeutics. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman and Gilman´s. pp. 300-320. Ed. Mac Millan. New York. 1990.

- 38.- Robertson, S.A., Carter, S.W., Donovan, M. and Steele, C.: Effects of intravenous xylazine hydrochloride on blood glucose, plasma insulin and rectal temperature in neonatal foals. Equine Veterinary Journal 22(1): 43-47 (1990).
- 39.- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L-P y Dunlop, R. Physiology of small and large animals. B.C. Decker. (1991)
- 40.- Sainsbury, A.W., Eaton, B.D. and Cooper, J.E.: Restrain and anaesthesia of primates. Vet. Rec. 125: 640-643 (1989).
- 41.- Skarda, R.T., Muir, W.W. and Hubbell, J.A.: Comparative study of continuous lumbar segmental epidural and subaracnoid analgesia in Holstein cows. Am. J. Vet. Res. 50:1 39-44, (1989).
- 42.- Salonen, J.S.: Pharmacokinetics of Detomidine. Acta. Vet. Scand. 82: 59-66, (1986).
- 43.- Salonen, J.S., Vähä-Vahe, T., Vainio, O. & Karruri, O.: Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. J. Vet. Pharmacol. Therap. 12: 65-72 (19 ).
- 44.- Savola, J.M.: Cardiovascular actions of Detomidine. Acat Vet. Scand. 82:47-57, (1986).
- 45.- Smith, T.C., Cooperman, and Wollman, H.: History and principles of anesthesiology. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman and Gilman's. pp. 259-275. Ed. Mac Millan, New York, 1980.
- 46.- Sumano, L.H. y Fuentes, V.O.: El efecto de la xylazina sobre la respuesta presora a la adrenalina en el perro anestesiado con pentobarbital. Vet. Mex. 10:13-17 (1979).
- 47.- Taylor, P.M. and Hall, L.W.: Clinical anaesthesia in the horse: Comparison of enflurane and halotane. Equine Veterinary Journal. 17(1), 51-57, (1985).
- 48.- Thurmon, J.A. and Benson, G.J.: Anesthesia in ruminants and swine. In: Current Veterinary Therapy 2. Edited by: Howard, Jimmy L. pp. 51-70. Ed. W.B. Saunders Company, USA, 1986.
- 49.- Thurmon, J.A. and Benson, G.J.: Pharmacologic consideration in selection of anesthetic for animals. JAVMA 191:10, 1245-1250, (1987).
- 50.- Vainio, Outi.: Introduction to the clinical pharmacology of medetomidina. Acta Vet. Scand. 85:85-88, (1989).
- 51.- Vainio, O., Vähä-Vahe, T. & Palmu, L.: Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. J. Vet. Pharmacol. Therap. 12: 225-231 (19)
- 52.- Valverde, A., Doherty, T.J., Dyson, D. and Valliant, A.E.: Evaluation of Pentobarbital as a Drug for Standing Sedation in Cattle. Veterinary Surgery 18(3): 235-238 (1989).
- 53.- Vasantha, M.S., Ranganath, B.N. and Jayadevappa, S.M.: Intravenous Regional anesthesia of forelimb using bupivacaine hydrochloride in bovines. Indian Vet. J. 65: 1127-1129, 1988.
- 54.- Wedd, A.I. and O'Brien, J.M.: The effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halotane and isoflurane. J. Am. An. Hos. Ass. 24: 609-613, (1988).
- 55.- Wilson, C.A.: Agents acting on the central nervous system. Fundamental pharmacology of CNS. In: Pharmacological basis of small animal medicine. Edited by A.T. Yoxal and J.F.R. Hird. 242-263 Ed. Blackwell Scientific Publications, Grain Britain, 1979.

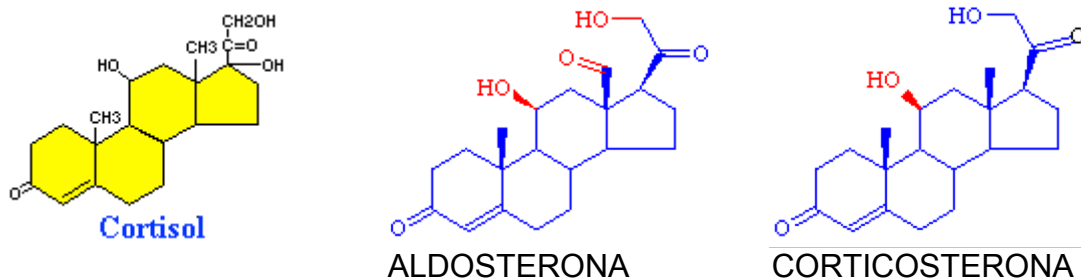
## CAP 11 CORTICOSTEROIDES FISILOGIA Y SUS USOS ANTI INFLAMATORIOS 2020

El uso de los corticosteroides ha fluctuado entre el auge y la decadencia, desde el descubrimiento de la enfermedad hasta la actualidad. Esto se debe en parte al mal uso que de ellos se ha hecho y que se ignoran sus bondades terapéuticas. En este capítulo se estudiarán los corticoides con amplitud a fin de aclarar las opiniones que se escuchan acerca de su utilidad como elementos terapéuticos.

La función esencial de la corteza adrenal se relaciona con el mantenimiento de la homeostasis, en función de las muchas y variadas condiciones a que los animales domésticos son expuestas. De hecho representa al sistema principal que capacita al animal para reaccionar a los estados de "estrés", y luego adaptarse al mismo estrés, siendo entonces un mecanismo de protección contra los estresores de larga duración. El síndrome general de adaptación fue descrito por Hans Selye. Las funciones más importantes relacionadas con la adaptación son: Controlar el volumen y la composición de los líquidos corporales y contribuir en el metabolismo esencial de las células<sup>9,21,27</sup> La corteza de la glándula adrenal secreta varios esteroides. Observémosla:



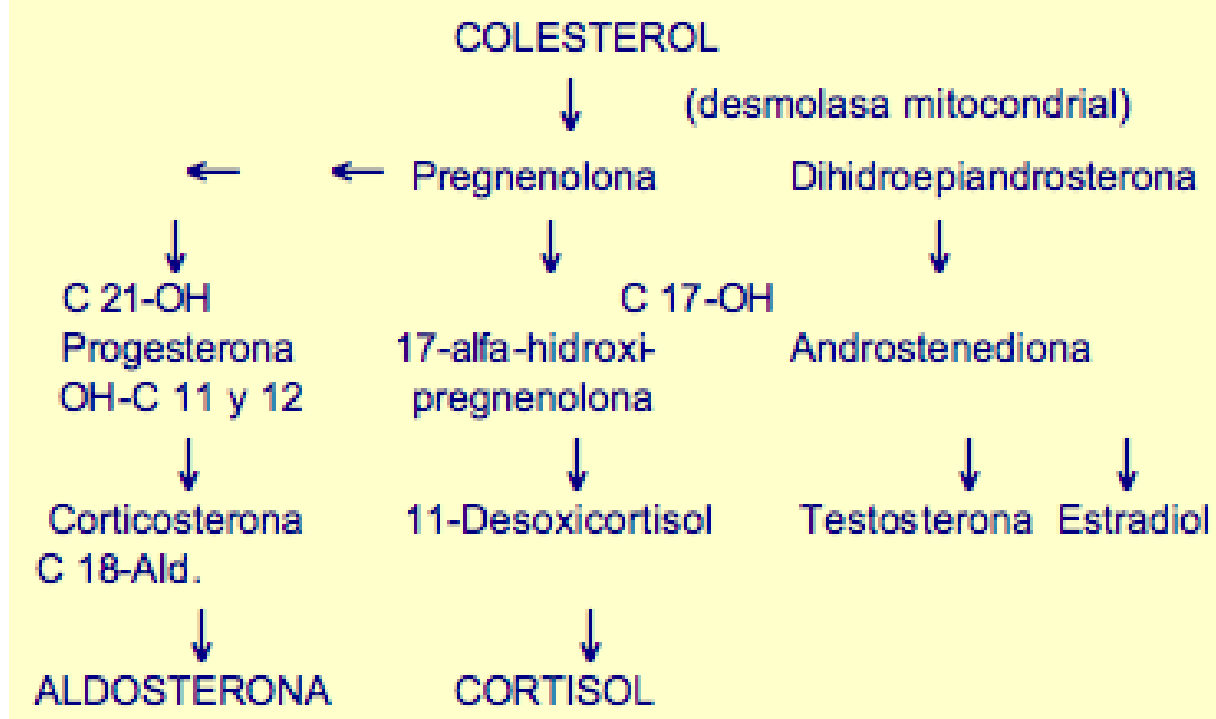
Entre éstos los más importantes son la hidrocortisona, la corticosterona y la aldosterona.



Estas tres hormonas esteroidales, junto con otros esteroides íntimamente relacionados en cuanto a estructura y actividad, reciben el nombre de corticosteroides.<sup>5,9</sup> En esta definición se incluyen los compuestos sintéticos y los naturales. La corteza adrenal también produce otras hormonas esteroides, por ejemplo, los estrógenos y andrógenos en pequeñas cantidades, pero no se incluyen en la definición de corticosteroides.

La fisiología de las hormonas corticosteroides es muy compleja porque afecta a muchos aspectos de la función celular. Su farmacología es también muy compleja, y las preparaciones de la medicina moderna son en ocasiones excesivas, de tal manera que pequeñas dosis pueden

producir resultados terapéuticos poderosos. Entender la fisiología y la farmacología de estos compuestos permitir el uso terapéutico en su máximo beneficio con el mínimo de efectos



colaterales. Enseguida veamos el como se producen los corticoides

## CLASIFICACIÓN

Los corticosteroides intervienen en un gran número de procesos fisiológicos entre los que se incluye el equilibrio electrolítico y el metabolismo de los carbohidratos.

Mineralocorticoides si ejercen sus efectos principales sobre el metabolismo electrolítico.

Glucocorticoides si su acción principal se relaciona con el metabolismo de los carbohidratos.

Esta manera de agruparlos es más o menos arbitraria porque muchos corticosteroides tienen la habilidad de influenciar el metabolismo de los carbohidratos y el de los electrolitos, y en estos casos la clasificación se fundamenta en la actividad más importante que desarrollan.

En los animales domésticos el cortisol es el glucocorticoide más importante y entre los mineralocorticoides destaca la aldosterona.<sup>25,32</sup>

## ACCION FISIOLÓGICA DE LOS MINERALOCORTICOIDES

Los mineralocorticoides regulan la retención y excreción de sodio, potasio y agua. En consecuencia, son de gran importancia para mantener los equilibrios hídrico, electrolítico y ácido básico. Son sustancias esenciales para la vida.

Los medicamentos que tienen una actividad mineralocorticoide promueven la excreción de potasio y la retención de sodio y cloro por las células epiteliales tubulares del riñón, y junto con el sodio y el cloro también retienen agua. Cantidades exageradas de estos compuestos causan retención anormal de sodio, cloro y agua, lo cual puede originar problemas de edema y cambios en el sistema circulatorio. Estos efectos pueden ocurrir de una manera natural como se observa en el síndrome de Cushing, o cuando hay una sobre dosificación de esteroides que poseen una acción predominante mineralocorticoide.

Por ejemplo, el cortisol y la cortisona, a pesar de que poseen poca acción sobre el equilibrio electrolítico, retienen en forma considerable el sodio, y pueden causar edema y excreción de potasio si se administran en grandes dosis y por tiempo prolongado. En ocasiones estos compuestos y otros glucocorticoides pueden producir el efecto opuesto y promover la diuresis, probablemente porque incrementan la filtración glomerular al disminuir la permeabilidad de los conductos colectores, de tal manera que se excretan grandes cantidades de agua, lo que promueve una orina muy diluida. La retención o excreción de agua debido a los medicamentos como el cortisol, que poseen tanto actividades mineralocorticoides como glucocorticoides, depender de factores como la actividad de la aldosterona en el cuerpo y el estado del equilibrio del sodio en el organismo. Durante la terapéutica con corticosteroides en los perros y los gatos es muy común observar polidipsia y poliuria, sobre todo en el inicio de la administración terapéutica de corticosteroides, pero una vez que ésta ya se ha establecido, el comportamiento de los animales regresa a su normalidad. Cuando la duración del tratamiento es muy prolongado, entonces los efectos mineralocorticoides del cortisol y de la cortisona se hacen más potentes y producen hipernatremia, hipocalcemia y edema.

Estos efectos son raros cuando se utilizan glucocorticoides sintéticos como la betametasona y la dexametasona, aunque es posible observar efectos de polidipsia y poliuria, pero la cantidad de agua excretada, aunque indeseable, no produce marcados desequilibrios electrolíticos. La deficiencia de hormonas mineralocorticoides provoca pérdida excesiva de sodio e incrementa los niveles de potasio plasmático y de líquido extracelular. Cuando estos cambios son muy fuertes se produce deshidratación, colapso circulatorio y muerte. En cierta manera la gravedad de los signos clínicos en los casos de deficiencia depender de la ingestión alimenticia de sodio y potasio; entonces se requerir menor cantidad de hormonas si la ingestión de sodio es elevada y la de potasio baja. Las ratas adrenalectomizadas pueden mantenerse con dietas ricas en sal sin la administración de hormonas, mientras que esta situación es muy difícil de producirse en perros y gatos, debido a que las dietas a base de carne contienen concentraciones considerables de potasio<sup>25,28,32</sup>.

### **USOS DE LOS MINERALOCORTICOIDES**

El único uso importante de los medicamentos que poseen una actividad mineralocorticoides se presenta en la terapia de reemplazo en la disfunción adrenocortical. Estas deficiencias pueden ser debidas a alteraciones primarias de la corteza adrenal, a una disminución en la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), en aquellos casos de enfermedad a nivel hipotalámico o hipofisario, o a la supresión de la función del eje hipotalámico- hipofisario-adrenal como consecuencia de un tratamiento prolongado con corticosteroides.<sup>18</sup>

### **ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES**

Aquellos corticosteroides que poseen una poderosa actividad glucocorticoide intervienen en una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos; de aquí que se utilicen como ayuda terapéutica de muchas enfermedades en la terapéutica veterinaria.

### **EFFECTOS SOBRE LOS PROCESOS FISIOLÓGICOS**

Los corticosteroides son muy importantes en el mantenimiento de la homeostasia y adaptación del individuo a las condiciones tan diversas que encuentran. Constituyen el sistema principal que permite que los animales reaccionen al estrés como un mecanismo de protección contra los estados de estrés de larga duración, que de acuerdo con Hans Selye forman el síndrome de adaptación general<sup>9,27</sup>.

## **EFFECTOS METABOLICOS GENERALES**

Los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo consisten en promover la gluconeogénesis a partir de las proteínas e incrementar la velocidad de la lipólisis o sea la liberación de ácidos grasos y de glicerol del tejido adiposo. La gluconeogénesis aumenta debido a que se incrementa la liberación de aminoácidos provenientes de la piel y del tejido conectivo que son convertidos en glucosa por el hígado y en menor proporción en el riñón. Otro efecto de los glucocorticoides consiste en disminuir la asimilación o utilización de la glucosa por los tejidos periféricos. De esta manera se conservan los carbohidratos. En los animales monogástricos provocan cierta tendencia a la hiperglucemia, pero a ésta se opone la insulina y el resultado suele ser un aumento en la cantidad de glucógeno hepático, en lugar de producirse una elevación en la glucosa sanguínea.

La lipólisis produce un efecto gracias al cual se conserva la glucosa. El glicerol de aquí derivado es un precursor de la glucosa en la función hepática de gluconeogénesis, y los ácidos grasos proveen una fuente de energía que sustituye a la glucosa. Además de producir estos efectos metabólicos generales, los corticoides también afectan de varias maneras a algunos tejidos.<sup>21,27</sup>

## **HÍGADO**

La acción de los glucocorticoides en la mayoría de los tejidos es de tipo metabólico, pero en el hígado es anabólica. Entonces aumenta la síntesis de enzimas y gran número de funciones, entre las que se incluye la gluconeogénesis que sufre estimulación.

## **MUSCULOESQUELETICO**

Los glucocorticoides promueven el desgaste muscular al incrementar la movilización de los aminoácidos provenientes de la proteína muscular, y disminuir la asimilación de aminoácidos por las fibras musculares.

## **SANGRE**

En algunas especies de animales domésticos los corticoides provocan cambios graves en las cuentas sanguíneas, sobre todo de los glóbulos blancos; por ejemplo, en las vacas se incrementan los totales de leucocitos y neutrófilos, mientras que se observa una disminución de linfocitos. En contraste se observa que dosis similares en los perros provocan pocos efectos.<sup>1,19</sup>

## **GRASAS**

Ya han sido mencionados los efectos lipolíticos de los glucocorticoides; sin embargo hay que añadir que las reacciones sintéticas en las células grasas disminuyen porque baja la asimilación de glucosa. En aquellos casos en que se presenta exceso de glucocorticoides, se observan cambios en la distribución de las grasas.

El depósito de la grasa facial provoca una cara en forma de luna, como ocurre en caso de el síndrome de Cushing en el hombre; asimismo se altera la distribución de tejido adiposo, lo que puede ser una característica de los síndromes o de los efectos provocados por la sobre dosificación terapéutica con corticosteroides en los perros.<sup>14</sup>

## **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los efectos de los corticosteroides sobre el sistema nervioso central se observan con mayor facilidad en el hombre que en los animales; sin embargo, en ocasiones se pueden presentar cambios en el comportamiento de los perros que se tratan con estos medicamentos. En el



hombre se observa un incremento en la actividad motora con un aumento en el estado optimista del paciente, y en ocasiones estados de euforia concomitantes con la terapia corticosteroide. También se observan cambios electroencefalográficos en el hombre y en los animales experimentales. Parece que los mineralocorticoides reducen la excitabilidad del cerebro debido a sus efectos sobre los electrolitos, mientras que los glucocorticoides aumentan la excitabilidad por medio de mecanismos desconocidos.

### **TUBO DIGESTIVO**

Los corticosteroides reducen la motilidad gástrica porque interfieren con la síntesis de las prostaglandinas que, en cierto grado parecen ser la causa de que se mantenga la motilidad. También se adelgaza la mucosa gástrica y disminuye la producción de moco. En el hombre pueden precipitar o exacerbar la ulceración gástrica porque promueven la secreción gástrica e intestinal. La absorción del calcio en el tubo digestivo puede ser disminuida por los corticosteroides, y esto, conjugado con el efecto proteolítico sobre la matriz ósea, puede dar lugar a una pérdida en la fuerza de los huesos, y en ocasiones llegar a una osteoporosis (con especial susceptibilidad a la fracturas).

### **TEJIDO LINFOIDE**

Los glucocorticoides ejercen graves efectos sobre el tejido linfoide, generalmente por deprimir su actividad. Por esto se utilizan en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias inmunes y linfoproliferativas.<sup>3</sup> Existen variaciones de especie muy marcadas en cuanto a las respuestas de sus tejidos. Algunos animales como el conejo, el ratón, la rata y el criceto, son muy sensibles y muestran linfopenia y una rápida disminución en el peso del timo, así como encogimiento del vaso y de los ganglios linfáticos como respuesta a la administración generalizada de glucocorticoides. En las demás especies se observa una resistencia relativa para producir estos cambios en el tejido linfoide, los cuales se presentan sólo cuando se utilizan dosis muy grandes y continuas.

Se observa que existen diferencias correspondientes entre las especies en cuanto a los efectos que los glucocorticoides ejercen sobre los mecanismos inmunitarios. La producción de anticuerpos puede disminuir en las especies sensibles a los esteroides, pero es muy difícil que suceda esta depresión en las especies resistentes. Aun en las especies sensibles se observa que la respuesta de anticuerpos primarios es más sensible al efecto de inhibición producido por los glucocorticoides, y se requieren dosis mucho mayores para disminuir la respuesta secundaria o la producción de anticuerpos generados continuamente. Parece que la síntesis de anticuerpos en ratones es en especial sensible al efecto inhibitorio si se administran los esteroides poco antes de aplicar el antígeno. Si se administran después de la exposición de los antígenos, es menor la inhibición de la producción de anticuerpos.

Las respuestas inmunitarias también se inhiben en diferentes grados. En el caso de las especies resistentes sólo se inhiben como resultado de una dosis fuerte aplicada durante mucho tiempo.

Los glucocorticoides ejercen efectos variables sobre las diferentes subclases de células del sistema linfoide. Las células de la corteza del timo de las especies sensibles mueren, mientras que en las de las especies resistentes existe una destrucción muy pequeña de las células, a pesar de que su actividad es disminuida por la inhibición tanto de la asimilación de glucosa como de la síntesis de ácido nucleico. Como consecuencia al posible efecto inhibitorio de la capacidad inmunológica de los animales es entonces recomendable no administrar corticosteroides en conjunto o al unísono con vacunas o bacterinas. Sin embargo se han hecho estudios en los cuales se observó que los corticosteroides no interfieren con la inmunidad después de la vacunación contra moquillo y hepatitis en el perro.

El hecho de que los glucocorticoides afecten al metabolismo de tantos y diferentes tejidos ha permitido que los científicos se entusiasmen para investigar los pasajes metabólicos comunes a través de los cuales estos esteroides actúan a nivel celular. Muchos de estos efectos son debidos a la estimulación de la producción de enzimas específicas y de otras proteínas, y uno de los acercamientos que se ha utilizado para dilucidar los mecanismos fundamentales de la función de los glucocorticoides ha sido investigar la posibilidad de regular la síntesis proteínica celular mediante la influencia que ejercen sobre la actividad del ácido ribonucleico mensajero (RNAm).<sup>6,19</sup>

Recientemente se ha observado que los corticosteroides inhiben la síntesis de interferón viral.

## **EFFECTOS SOBRE LOS PROCESOS PATOLOGICOS INFLAMACION**

Los signos cardinales de la inflamación como calor, rubor, tumor y dolor son suprimidos en su totalidad por los corticosteroides, porque reducen la hiperemia, exudación, infiltración celular, incremento de la permeabilidad capilar, inflamación endotelial y liberación de cininas vasoactivas provenientes de las proteínas plasmáticas. El efecto anti inflamatorio de los corticosteroides es evidente, cualquiera que sea la causa de la respuesta inflamatoria.

La manera como los glucocorticoides suprimen los procesos inflamatorios es clínicamente conveniente; sin embargo puede presentar ciertos peligros. En la mayoría de los casos los corticosteroides **no eliminan la causa**, y se pueden volver a presentar los signos clínicos de enfermedad cuando se dejan de administrar los corticosteroides, a menos que el efecto patológico inicial sea medicado o se resuelva de manera espontánea. Una medicación anti inflamatoria eficaz reduce el interés por la causa fundamental de la lesión inflamatoria en el clínico o en el dueño de los animales, y en consecuencia se instituyen tratamientos prolongados y no necesarios con corticosteroides.

Cuando se medican enfermedades del sistema músculo esquelético no deben ser utilizados corticosteroides, a menos que quede bien claro que los beneficios que resultan de inhibir la respuesta inflamatoria no son mayores que las desventajas. El efecto terapéutico de los corticosteroides es tan impresionante que permite que los animales cojos o atáxicos puedan caminar, sin embargo, no deben ser utilizados de una manera automática como medida alterna a la medicación con analgésicos ligeros o medicamentos anti inflamatorios no esteroides, y hay que considerar que se deben utilizar los glucocorticoides solo cuando exista dolor y pérdida de la función zootécnica y cuando las otras terapéuticas han fallado.<sup>11,13</sup>

Los esteroides son de un valor muy reducido cuando se trata de medicar lesiones calcificadas viejas, a menos que se acompañen de una reacción inflamatoria activa. Existe también la posibilidad de que la administración a largo plazo de los corticosteroides puede dar lugar a osteoporosis o a una miopatía que pueda exacerbar las condiciones de enfermedad del sistema músculo esquelético.

Otro problema estriba en que la eliminación de la inflamación y el dolor en los casos de enfermedad del sistema músculo esquelético tal vez permita un movimiento articular indeseable y ejercicio excesivo que pueden exacerbar los cambios patológicos causales.

No está por demás mencionar que el uso de los medicamentos anti inflamatorios, en aquellos casos en que es imposible el diagnóstico, se justifica siempre y cuando durante el manejo clínico del paciente se tomen en consideración problemas potenciales, como son el hecho de que los corticosteroides inhiben la síntesis de prostaglandinas, y de que las prostaglandinas disminuyen el umbral de la piel al escozor inducido por la histamina. En consecuencia son útiles para la terapéutica de aquellas enfermedades de la piel donde no se conoce la etiología porque ofrecen

un medio para romper el ciclo vicioso del rascado y del escozor, con lo que se evita que los animales se dañen la piel, lo cual ocurre muy a menudo. Aunque los corticoides son muy útiles en el tratamiento de estos casos, se puede decir que los tratamientos prolongados no son aconsejables, a menos que se realicen esfuerzos para definir la etiología de la enfermedad y se controle por otros medios. Sin embargo, una pequeña cantidad de casos requerir una terapia prolongada con glucocorticoides, y en ocasiones la medicación puede durar toda la vida del animal. En los casos en que se presenta una serie de problemas difíciles de manejar se deben equilibrar los beneficios del tratamiento con los riesgos que implica la presencia de efectos colaterales a medida que se prolonga la terapia.

Cuando se decide optar por la terapia prolongada debe recordarse que los corticosteroides actúan a nivel del hipotálamo y pueden inhibir el eje hipófisis gonadal como efecto secundario, lo que produciría una inhibición de la espermatogénesis y de la ovulación.<sup>7,9,17,27</sup>

### **REACCIONES DE SENSIBILIDAD**

Los glucocorticoides ejercen una serie de efectos muy pronunciados sobre las enfermedades mediadas inmunológicamente. Actúan directamente sobre la misma reacción de hipersensibilidad o sólo sobre los tejidos que responden a esa reacción. Estas reacciones se clasifican en cuatro tipos distintos, y los glucocorticoides pueden influenciar de diferentes modos a cada uno de estos tipos.

Tipo I. En éste los anticuerpos se unen a los tejidos, principalmente las IgE, que se une a las células cebadas. En consecuencia, una segunda exposición de estas células sensibilizadas a los antígenos específicos provoca una reacción entre el anticuerpo unido a las células y el antígeno, liberan histamina y posiblemente otros mediadores químicos que intervienen en las reacciones inflamatorias, y causan síntomas clínicos característicos de las reacciones alérgicas. Ejemplos de hipersensibilidad tipo I son la alergia al polen en los perros, las alergias respiratorias de los caballos, las alergias alimenticias en varias especies, las alergias medicamentosas y las reacciones de hipersensibilidad a los par sites externos.

Los glucocorticoides no impiden la reacción antígeno-IgE en primera instancia, pero en su lugar suprimen los eventos que ocurren subsecuentemente, esto es, la reacción inflamatoria y la infiltración celular que libera histamina en los casos normales. Otros efectos que pueden intervenir en la supresión más duradera de las reacciones del tipo I son la reducción de la síntesis de la histamina, lo cual puede ser muy importante. Además, la reducción de la concentración de células cebadas en los tejidos afectados y la supresión en la formación de IgE pueden también ser muy importantes.

Las reacciones autoinmunitarias del tipo II son aquellas reacciones que son mediadas por anticuerpos que se combinan con el antígeno y éste se asocia con las células. Esta combinación con la ayuda de una reacción de complemento provoca daño a las células. Ejemplos de estas reacciones son la poliartritis canina, el lupus eritematoso generalizado y la anemia hemolítica adquirida de los perros. También los anticuerpos reaccionan en contra de tejidos dañados durante el curso de una infección, con lo cual se prolonga la enfermedad, como posiblemente ocurra en la nefritis canina y en la encefalitis desmielinizante del moquillo. No se entiende del todo el modo como actúa la supresión producida por los glucocorticoides en estas reacciones, pero hay pruebas de que interfiere con la reacción de complemento al alterar las membranas celulares y la depresión de anticuerpos.<sup>11,18</sup>

Las reacciones de tipo III están relacionadas con la formación de complejos entre el anticuerpo y el antígeno (usualmente en condiciones donde hay un exceso de anticuerpos), con la fijación del complemento, y después con la acumulación de leucocitos polimorfonucleares y la destrucción

tisular local. Esta secuencia de eventos puede suceder en las alergias graves respiratorias en donde es usual que la hipersensibilidad comience con tipo I, pero progresa hasta el tipo III por exposición repetida al antígeno. En estos casos, los glucocorticoides probablemente suprimen las reacciones tipo III a diferentes niveles. Pueden deprimir la formación de anticuerpos fijadores de complemento o reducir la acumulación de polimorfonucleares y así estabilizar las membranas lisosómicas al evitar que estas células liberen enzimas destructivas hacia las áreas circundantes. Las reacciones tipo IV se relacionan con reacciones de hipersensibilidad retardada y son resultado de linfocitos sensibilizados específicamente que reaccionan con los antígenos correspondientes. Esta reacción es la base de la inmunidad mediada por las células. Los ejemplos que ocurren en veterinaria son la dermatitis y la reacción a la tuberculina. Se ha observado que los glucocorticoides no interfieren con la reacción antígeno-linfocito ni con la liberación de mediadores químicos por los linfocitos, lo que trae consigo no la reacción tisular característica, sino que parece que deprimen este tipo de reacción y evitan que los mediadores químicos ejerzan sus efectos. Por ejemplo, evitan la acumulación de macrófagos, lo cual sucede normalmente en el sitio de estas reacciones como respuesta a la liberación del factor de agregación de macrófagos de los linfocitos sensibles.

Para resumir los efectos de los glucocorticoides sobre las reacciones de sensibilidad se afirma que la importancia de estas hormonas para el clínico que trata las enfermedades producidas por reacciones inmunológicas consiste en suprimir todos los tipos de estas reacciones cualquiera que sea su causa. Entonces los glucocorticoides son los principales agentes terapéuticos utilizables en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se ha puesto en duda el uso de los corticosteroides en los estados de sensibilidad aguda o en condiciones anafilácticas, ya que los glucocorticoides administrados por vía general no pueden ejercer su efecto principal sino hasta pasado cierto tiempo. Entonces se debe recurrir a los medicamentos antihistamínicos o a la adrenalina junto con los corticosteroides en los casos de reacciones alérgicas agudas.<sup>19</sup>

## INFECCIÓN

Los corticosteroides pueden exacerbar o desatar, promover las condiciones infecciosas debido a su efecto inhibitorio sobre el sistema reticuloendotelial y sobre la inflamación y las respuestas inmunológicas; ello quiere decir que los animales sujetos a dosis elevadas por mucho tiempo se vuelven más susceptibles a la infección. Aun así, un tratamiento de glucocorticoides puede rendir muy buenos beneficios en las condiciones infecciosas específicas. Por ejemplo, en los casos de tétanos, donde la enfermedad es producida por un organismo relativamente no invasor y que afecta al huésped por la liberación de sus toxinas, la dosis con betametasona a niveles elevados ha incrementado la proporción de sobrevivencia de los pacientes humanos. Por otro lado un estudio doble-ciego sobre la eficacia de la hidrocortisona en el tratamiento de varios casos de infecciones graves fue útil para establecer que este corticosteroide no brinda beneficios terapéuticos. En ciertos tipos de infección el vigor de la respuesta del huésped contra el patógeno puede ser más peligrosa para su sobrevivencia y para su productividad que la virulencia del patógeno mismo.<sup>9,11,18</sup>

Bajo ciertas circunstancias, el riesgo de promover la infección por la administración de corticosteroides puede ser secundario a los efectos benéficos inmediatos resultantes de la administración de corticosteroides en situaciones en que se pone en peligro la vida del animal, como son la inflamación de los pulmones y edema pulmonar en formas de neumonía que requieren un tratamiento urgente con corticosteroides, mientras que los microbios infecciosos causales pueden ser atacados con antibióticos. Se tienen informes de la utilidad de los glucocorticoides como coadyuvantes en el tratamiento de las infecciones; en su mayoría, el

beneficio se obtiene positivamente si los casos son seleccionados con base en si existe o no una inflamación excesiva, edema o toxemia; Si este presente cualquiera de estos factores, entonces se puede justificar la terapéutica con glucocorticoides; pero se debe acompañar de medidas terapéuticas adecuadas dirigidas a atacar el patógeno. Los corticosteroides pueden ser de gran valor en los estadios terminales del moquillo canino porque pueden reducir el edema cerebral e inhibir las reacciones inmunitarias que se presentan cuando hay encefalitis desmielinizante que disminuye los síntomas de afección del sistema nervioso central. Sin embargo el uso de glucocorticoides en estos casos aumenta el riesgo de reactivación de virus latente y de disminución del umbral de la convulsión. Para evitar que esto suceda, conviene practicar una transfusión de sangre obtenida de un perro inmune al moquillo. Caballos que sufrieron de anemia infecciosa equina y se mantienen asintomáticos por meses, han presentado respuestas febriles características después de medicarlos con dexametasona. En este caso es probable que la respuesta febril se haya debido a la propagación de un virus inmunológicamente diferente que pudo haber sido producido a causa de una disminución en la inmunidad celular.

En el bovino se ha observado la inducción de infecciones recurrentes por rinotraqueítis infecciosa (IBR) en terneras medicadas con dexametasona (0.1 mg/kg por vía intravenosa durante cinco días) a los cinco meses después de la infección primaria.

También se han recibido informes de una reactivación del virus causal de IBR en ganado adulto medicado con dexametasona (20 mg/día, por vía intravenosa durante seis días). En terneras se ha observado una infección recurrente por IBR a los cinco meses después de la infección primaria administrando dexametasona en dosis de 0.1 mg/kg iv por 5 días.

En el caballo se puede reactivar a los virus de tipo herpético, observándose que después de varios meses o inclusive años después de la última recurrencia de la infección por anemia infecciosa equina la administración de dexametasona provocó una respuesta febril típica, también se observó una diseminación de la anemia infecciosa equina. Se presume que la respuesta febril se debió a una propagación de una variedad inmunológica del virus que pudo haberse producido como resultado de una disminución de la inmunidad celular por la acción del fármaco.<sup>18</sup>

## **CHOQUE**

En el choque circulatorio agudo se producen una serie de cambios en el sistema circulatorio debidos en gran parte de la secreción intensa y sostenida de catecolaminas y a la activación del sistema nervioso simpático. El flujo sanguíneo disminuye en la circulación periférica y en los lechos capilares, o puede presentarse un incremento en la cantidad de sangre que éstos pueden contener y originarse así un estancamiento sanguíneo. La perfusión capilar se reduce y causa disfunción celular y muerte por un fallo en el aporte de oxígeno y de nutrientes, y también por una acumulación de productos de desecho.

En el tratamiento efectivo en los casos de choque exige terapia de reemplazo de líquidos y, en ocasiones, el uso juicioso de medicamentos que modifiquen el efecto vasoconstrictor de la excesiva estimulación simpatoadrenal e incrementen el flujo sanguíneo tisular. La habilidad de los corticosteroides para aminorar la gravedad del síndrome del choque ha sido demostrada mediante varios modelos experimentales en el laboratorio. Ello ha sido muy benéfico a nivel clínico. Al revisar el papel que cumplen los glucocorticoides en la terapia del choque se describió su eficacia en muchos experimentos en los que se administraron dosis excesivas antes o después de la iniciación del choque. Los experimentos de laboratorio indican que la dosis eficaz para perros debe ser del orden de 1.0 mg/kg de betametasona o su equivalente. También indican que la dosis mínima de prednisolona sódica es de 11 mg/kg para los perros, y que algunos de los

esteroides fluorinados son incapaces de penetrar en la célula con la suficiente rapidez como para producir una respuesta adecuada en los casos graves.

En caballos y Vacas se puede administrar prednisolona soluble en dosis de 1 a 10 mg/kg I.V. repitiendo en 30 a 60 minutos. Como opción también se puede administrar la dexametasona soluble en dosis de 0.5 a 5 mg/kg I.V. repitiendo en 3 a 4 horas.<sup>11,18,22</sup>

### **He aquí los efectos que ejercen los glucocorticoides sobre el aparato cardiovascular durante el choque:**

1. Incrementan la fuerza de contracción del corazón.
2. Elevar la presión sanguínea.
3. Mantener los niveles plasmáticos al disminuir la extravasación capilar y evitar el paso de líquidos del espacio extracelular hacia el espacio intracelular.
4. Aumentar la capacidad de perfusión; Abrir los lechos capilares y las vénulas; evitar el estancamiento, inhibir la coagulación, aumentar el retorno venoso y disminuir la resistencia periférica.
5. Aumentar el gasto cardiaco.
6. Aumentar la producción de orina si se repone la pérdida de líquidos orgánicos.
7. Mantener la integridad de las membranas celulares y evitar la lisis y desgarros.

En estado de choque, los niveles plasmáticos de esteroides endógenos están usualmente muy elevados. Por ello el valor terapéutico de la administración de glucocorticoides para combatir el fallo circulatorio parece depender más de cierta actividad farmacológica que de una corrección de la deficiencia adrenal. Hay muchas hipótesis sobre el funcionamiento de los glucocorticoides, entre otras, que ejercen ciertos efectos directos benéficos sobre la circulación: prevenir una vasoconstricción excesiva, evitar la estimulación del miocardio, o también aminorar los cambios metabólicos que se suceden en los fallos circulatorios agudos, probablemente el evitar que se acumule el ácido láctico. La prevención de la liberación de histamina o de proteasa lisosómica pueden ser también otras actividades importantes al igual que la inhibición lisosómica pueden ser también otras actividades importantes al igual que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Las pruebas muestran que los animales premedicados con dosis elevada de glucocorticoides resisten con más éxito los efectos letales del choque que los animales no medicados. Esto ha sido estudiado en el perro y el gato. Se ha mostrado muchas veces el aumento de la función de los diferentes compartimientos del sistema circulatorio que da lugar a un incremento en el flujo sanguíneo durante los procedimientos inductores del choque.

La evaluación de los glucocorticoides como medio para el tratamiento del choque ya establecido no ha progresado mucho. Se sabe que en el tratamiento de personas que sufren choque aumentan las sobrevivencias cuando se utiliza la terapia glucocorticoide.<sup>18</sup> Aunque en esos casos también se utiliza la naloxona, que permite un incremento rápido de la presión arterial, promueve un aumento del gasto cardiaco y una pequeña disminución de la resistencia vascular general. Tal parece que la naloxona impide la función de péptidos depresores del miocardio, que se producen en el páncreas durante los estados avanzados de choque. Sin embargo, los glucocorticoides no son en la actualidad el único medio terapéutico para el tratamiento del choque.

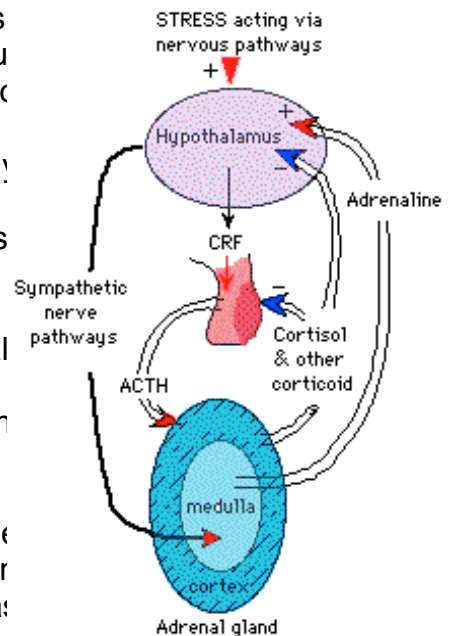
Desafortunadamente no existen datos de evaluaciones clínicas cuidadosas donde se utilice el tratamiento con glucocorticoides y otros medicamentos para medicar estados de choque en la práctica veterinaria, es decir en animales que están sufriendo un estado de choque. Sin embargo, las sugerencias o indicaciones derivadas de los experimentos mencionados sugieren que los perros y los gatos podrían beneficiarse de estos tratamientos, siempre y cuando se administren los esteroides en los estadios tempranos del estado de choque<sup>5,7</sup>

## CONTROL DE LA SECRECIÓN ENDÓGENA DE CORTICOIDES

El cortisol y la cortisona son secretados por las regiones internas la corteza adrenal a nivel de la zona fasciculada y de la zona reticular. La velocidad de la secreción se controla con la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Esta es una hormona proveniente del lóbulo anterior de la hipófisis que estimula la secreción de cortisol y corticosterona, como se observa en la figura <sup>8-2</sup>.

La liberación de ACTH a su vez está influenciada por un mecanismo de retroalimentación negativa similar al de las otras hormonas, modo que, bajo condiciones de reposo, los niveles crecientes de corticosteroides plasmáticos inhiben la liberación de ACTH, la cual es mediada por el hipotálamo. <sup>1,5,27</sup>

Por ello, en respuesta al estímulo adecuado se observa una sustancia denominada factor liberador de corticotropina (CRF) fabricado en terminaciones neuronales, a nivel de la eminencia media del hipotálamo y que es transportado en los vasos sanguíneos hipofisarios portales hacia el lóbulo anterior de la hipófisis, en donde provoca la liberación de ACTH. Los estímulos que inician estos procesos en el sistema nervioso pueden ser muchos factores estresantes, entre los que se incluyen dolor, miedo y trauma. <sup>12</sup>



La secreción cortico adrenal también está sujeta a una variación circadiana. Las especies diurnas presentan actividades máximas de secreción temprano por la mañana, con una secreción mínima por la tarde, y los animales nocturnos presentan un patrón opuesto. La secreción de corticosteroides no es un proceso suave y continuo, sino que se caracteriza por procesos de cambio lento con fases de secreción espontánea de corta duración. En la mañana estos accesos secretorios son más frecuentes pero más tarde son menos regulares o inclusive se ausentan del todo. Los niveles plasmáticos de corticosteroides observados durante el día se equilibran con lo secretado en los momentos de mayor actividad y lo que se utiliza o se excreta al mismo tiempo. Por ello, la secreción normal de hormonas glucocorticoides en los animales en reposo ocurre en ciclos diarios y rítmicos, caracterizados por accesos cortos de actividad secretora provocada por la secreción hipofisaria de ACTH. <sup>20</sup> Los estados de estrés obstaculizan el sistema de control animal por retroalimentación y provocan que el hipotálamo modifique la velocidad de secreción de CRF a través de sus comunicaciones nerviosas. Veamos el siguiente diagrama de control secretor de corticosteroides:

La aldosterona, que es el principal mineralocorticoide, es secretada en otra región que no es la corteza adrenal, denominada zona glomerular. El control de su secreción es más complejo que el de los glucocorticoides. Aunque la ACTH ejerce cierta influencia sobre este control, se observa la presencia de otros importantes mecanismos. <sup>11</sup> El riñón contiene un enzima, la renina, la cual es liberada bajo ciertas condiciones y vertida en la circulación general. La renina transforma una globulina plasmática (angiotensina) en angiotensina 1, la que a su vez es convertida en angiotensina 2 por una enzima presente en los pulmones.

La angiotensina 2 es un poderoso vasoconstrictor del cual se cree que estimula la secreción de aldosterona. <sup>8,27</sup>

La naturaleza de los mecanismos que controlan la secreción de glucocorticoides tiene implicaciones importantes para su uso terapéutico. Si una dosis de glucocorticoides exógenos excede un cierto nivel umbral, inhibe la secreción y liberación de ACTH y de glucocorticoides

endógenos, efecto concomitante con atrofia de las zonas fasciculada y reticular, además de cambios citológicos en la hipófisis anterior. La recuperación subsecuente del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA) ser muy lenta una vez que se hallan producido estos cambios. Un estudio en personas demostró que la secreción hipofisiaria de ACTH tarda hasta dos meses para recuperarse, mientras que la adrenal puede tardar muchos meses para restaurar su función. Se han intentado regímenes de dosificación por medio de los cuales se reduzca el problema de la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal. Con éstos se ha observado que la administración terapéutica de corticosteroides en la mañana, momento en el cual la secreción de corticoides endógenos alcanza su máximo nivel, evitar el efecto supresivo sobre el eje HHA, porque los corticosteroides endógenos tienen su mínima concentración. Este efecto puede ser resumido con la siguiente figura.

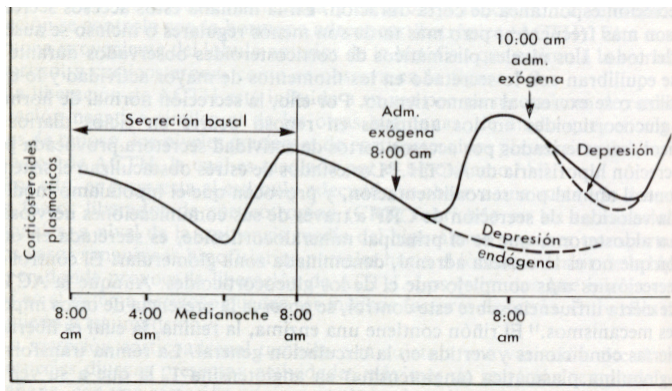


Figura en la que se muestra la secreción circadiana de cortisol y el efecto de la administración de un corticosteroide exógeno.

Otro método para evitar la supresión total de la función corticoide normal del animal consiste en administrar corticosteroides en días alternos, al doble de la dosis diaria normal. Este procedimiento permitir que el eje HHA se recupere en los días que no recibe tratamiento.<sup>7,18</sup> Se ha descrito el uso de un régimen de dosis en vías alternas para la administración de corticosteroides en especie menores. Es necesario utilizar corticosteroides de acción corta, como la prednisolona o la metilprednisolona. Los corticosteroides naturales menos poderosos, como la hidrocortisona o la cortisona, a veces no controlan los síntomas. El régimen descrito puede efectuarse como sigue:

1. Inducción (cinco a siete días). Se administran de 0.5 a 1.0 mg/kg de prednisolona por día, vía oral, dos veces al día.
  2. Mantenimiento. Se administran de manera alterna, en la mañana 2 mg/kg de prednisolona oral, procurando que el paciente reciba la dosis entre las 7 y las 10 de la mañana, es decir, cuando la secreción natural alcanza su máximo.
  3. Se va reduciendo 50% la dosificación cada semana y se continúa hasta determinar la mínima dosis de mantenimiento, que usualmente cae dentro del rango de 0.5 a 1.0 mg/kg.
- Se pueden considerar como elevadas las dosis mencionadas, pero en general un régimen de días alternos como éste es el método preferido cuando la terapéutica con glucocorticoides va a durar largo tiempo. Los corticosteroides de acción prolongada producen una supresión máxima del eje HHA, y hay que desalentar al clínico y recomendarle que no los utilice.



Una desventaja más de estos medicamentos consiste en que no se puede predecir la cantidad de esteroide activo liberado en un período dado, sino que depende de factores como el sitio de inyección y las propiedades fisicoquímicas del preparado farmacéutico utilizado.<sup>25</sup>

La eficacia de los regímenes que adoptan una dosis intermitente depende de la habilidad terapéutica de los glucocorticoides. En muchos casos producen efectos farmacológicos que sobrepasan la presencia de los esteroides circulantes. Existe la posibilidad de que puedan ser controlados los estados patológicos de enfermedad. El procedimiento anterior permite que el eje HHA se mantenga funcional.

El conocimiento de los eventos celulares que ejercen los glucocorticoides explica cómo se producen los efectos terapéuticos y cómo persisten después que desaparece el esteroide, después de inducir la producción de RNA mensajero (RNAm), enzimas y proteínas que influyen la condición patológica. De hecho los efectos benéficos obtenidos pueden resistir muy bien por más tiempo de lo que dura el esteroide.<sup>9,22,27</sup>

### **EFFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES DE LA TERAPEUTICA GLUCOCORTICOIDE.**

Las principales complicaciones que pueden suceder con la terapia corticoide son la hipofunción adrenal y el síndrome de Cushing.

La hipofunción adrenal **yatrogénica** puede ser grave y producirse bajo dos circunstancias, como en el caso de los caballos de carrera y/o en el perro artrítico:

1. Después de una interrupción repentina de terapia glucocorticoide prolongada.

La supresión del eje HHA puede dar lugar a signos de supresión si se retira espontáneamente el tratamiento; se presenta un síndrome leve con signos de malestar, letargia y debilidad. Los signos no suelen presentarse de inmediato si el animal es capaz de sobrellevar su diarios requerimientos basales de glucocorticoides. Sin embargo, bajo condiciones de estrés, el eje HHA suprimido puede fallar para responder cuando se requiere la secreción glucocorticoide endógena, y dar lugar al desarrollo de una crisis de Oddi.

2. En respuesta a los agudos estados de estrés durante la terapéutica corticosteroide de larga duración.

En este caso los tejidos parecen aclimatarse a los elevados niveles de glucocorticoides circulantes cuando el animal está sometido a una terapéutica prolongada o inclusive cuando se están usando dosis muy grandes. Al mismo tiempo que el HHA está deprimido, se puede precipitar una crisis de Oddi por la presencia de un estado depresivo interrecurrente agudo, lo cual sucede cuando ya existe infección durante la cirugía, durante lesiones traumáticas, en problemas de hipotermia, en la institución de una preñez, etc.

Se puede evitar el peligro de inducir un síndrome de Cushing yatrogénico si se administra una dosis mínima de glucocorticoides para mantener un largo periodo, y con la implementación de un régimen de dosis en días alternos.

Cuando sea posible, considérese la medicación alterna para la administración de corticosteroides continuos. A pesar de que se reconoce el problema, se han diagnosticado con mucha frecuencia los casos de síndrome yatrogénico de Cushing en lugares donde se usan constantemente los corticoides. También esto sucede cuando se utilizan preparados farmacéuticos inyectables que contienen corticoides de liberación lenta.<sup>12</sup>

Para evitar la hipofunción adrenal secundaria consecuente a una supresión de HHA, se debe implementar un régimen de días alternos administrando una dosis grande de esteroides cuando se prevea la posibilidad que el animal vaya a sufrir un estado de tensión, como en el caso de que se le programe a una cirugía, o cuando se presenten situaciones de estrés. Los dueños deben ser

instruidos sobre los peligros potenciales que suceden cuando se interrumpe la terapéutica, y también se les debe informar con claridad cómo hay que disminuir gradualmente la dosis al final del tratamiento a base de glucocorticoides. También se tomar en consideración la necesidad de restituir una terapéutica glucocorticoide si a un animal se le va a sujetar a un estado de tensión grave en las semanas o meses subsecuentes a la terapia prolongada. Si en este caso es necesaria una cirugía se administrar un preparado a base de hidrocortisona soluble como premedicación, a dosis de 5 a 10 mg/kg/día por vía intramuscular. Además se administrar n por vía intravenosa de 1 a 5 mg/kg si se presentan síntomas de hipotensión durante el curso del procedimiento quirúrgico. Es aconsejable repetir la medicación inmediatamente después de la operación.

Los otros efectos secundarios de la terapéutica de los glucocorticoides son probablemente menos serios que los dos mencionados anteriormente. Las características de los efectos colaterales están relacionados con las propiedades del esteroide. Por ejemplo, estas reacciones es posible que produzcan una marcada retención de sodio y retención de agua, y en forma simultánea una pérdida de potasio como resultado de la administración de medicamentos que además contienen una actividad mineralocorticoide poderosa, a pesar de que muchos corticosteroides modernos tienen poca actividad mineralocorticoide. Los cambios observables que suceden después de utilizar estos medicamentos son la polidipsia y la poliuria. En general estas complicaciones no son más que un inconveniente para los dueños de los animales, y no parecen reflejarse ni constituir daño alguno a los riñones u a otros tejidos. Sin embargo, la hipocalcemia puede llegar a convertirse en un problema en la terapéutica corticosteroide de larga duración. En estos casos se observan signos clínicos como debilidad muscular y letargia. A pesar de que no existen contraindicaciones absolutas para utilizar los corticosteroides, la presencia de enfermedades cardíacas puede ser considerada como una contraindicación relativamente fuerte, y que puede en cierta manera exacerbar los cambios iónicos que se suceden en el miocardio cuando hay enfermedad cardíaca, a la vez que la retención de sal y agua incrementar la carga circulatoria.<sup>22</sup>

Los glucocorticoides en ocasiones provocan otros cambios, por ejemplo, puede ocurrir diabetes sacarina en los perros después de la administración de corticosteroides. Claro está que los glucocorticoides serían incapaces per. se de iniciar un estado diabético en los perros normales, pero es obvio que pueden exacerbar una condición diabética subclínica ya presente, porque ejercen acciones tendientes a disminuir la asimilación de glucosa por los tejidos periféricos al incrementar la gluconeogénesis y la producción de ácidos grasos libres a partir de los almacenes adiposos. En los perros normales aumenta la secreción de insulina para compensar estos efectos.

Lesiones hepáticas se asocian con la administración de corticosteroides en los perros; se ha observado una hepatomegalia con vacuolación, hipertrofia, hinchamiento y necrosis de los hepatocitos en los perros que han sido tratados con corticosteroides o que han sufrido hiperadrenocorticismos, es decir, síndrome de Cushing. Estas observaciones parecen relacionarse con un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina sérica. En estos casos los perros son particularmente susceptibles a la terapéutica con glucocorticoides y desarrollan hepatopatía, mientras que los ratones de laboratorio y el hombre parecen ser resistentes, pero no se pueden extrapolar estos datos; sin embargo, este problema hepático producido por los corticosteroides parece ser reversible.<sup>7,18</sup>

Los efectos catabólicos generales de los glucocorticoides pueden producir resultados colaterales después de tratamientos prolongados. Se puede observar debilidad y emaciación del músculo, adelgazamiento de la piel, debilidad del tejido conectivo, osteoporosis e incremento de la susceptibilidad a las infecciones. Todos estos problemas son de importancia potencial cuando a

los animales se les administran dosis grandes durante largo tiempo. Además, la reducción en la proliferación de fibroblastos y el aumento en la descomposición de la colargina contribuyen a reducir la cicatrización de las heridas.

En algunos animales de laboratorio, como los ratones y los conejos, se ha demostrado que los corticosteroides administrados durante la preñez temprana provocan anomalías fetales. Entre estas, la más común es el paladar hendido (también en el hombre). El feto de estas especies parece ser susceptible a este efecto durante un periodo crítico de corta duración, cuando el paladar debe estar fusionándose.

Hay informes respecto a un potrillo que al nacer presenta el paladar hendido. En la historia clínica de la madre, una yegua árabe, pura sangre, que padecía de enfisema, por lo que recibió una medicación intermitente con corticosteroides, con una duración que alcanzó los primeros meses de la preñez.

También se recibieron informes de que los caballos desarrollan laminitis por corticoides, y que la administración local en los tendones puede disminuir la fuerza de tensión del tendón, la cual predispone a la ruptura. Asimismo los caballos pueden sufrir artropatía inducida por corticosteroides. En general, las dosis utilizadas para producir estos efectos experimentales son mucho mayores que aquellas dosis utilizadas en la medicina veterinaria: las dosis clínicas normales no son capaces de provocar deformidades en los cachorros cuando se administran a la perra preñada.<sup>2,7</sup>

En resumen, los corticosteroides representan en cierta forma un reto para el clínico, porque los preparados farmacéuticos modernos son muy poderosos y proveen de herramientas con las cuales se modifica el curso de muchas enfermedades. Cualquier generalización que los destinara al uso cotidiano causaría muchos daños al paciente o bien muchos beneficios. La llave para su utilización segura y exitosa está en el adecuado manejo clínico. Los principios que rigen este manejo quedan bien determinados en la exposición anterior.

De una manera general nótese que la administración de glucocorticoides durante 24 a 48 horas, aun cuando sean muy grandes, casi no causan efectos dañinos a menos que están contraindicados por la preñez o por enfermedades que amenazan agravarse como la diabetes sacarina. Asimismo, los tratamientos de una a dos semanas con dosis clínicas no producen una supresión significativa del eje HHA. Pero los efectos secundarios se vuelven más serios a medida que aumenta la función del tratamiento y la dosis. Para minimizar pues, los efectos secundarios en condiciones crónicas, es mejor utilizar estos fármacos de la manera más infrecuente y con tendencia a la menor dosis posible para lograr el efecto terapéutico deseado, porque la medicación prolongada causa disturbios oculares como glaucoma en el hombre y cataratas en el perro.

## ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides son sustancias químicas con 21 tomos de carbono dispuestos en cuatro anillos, como sucede con todas las moléculas biológicas activas. Su arreglo estereoquímico es muy importante como se observa en la siguiente figura:

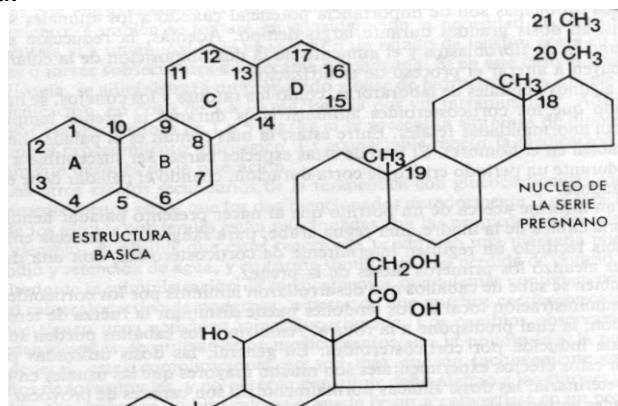


Figura que muestran la estructura básica de los corticoides y sus arreglos químicos de las moléculas biológicamente activas.

Si se consideran los anillos como una estructura plana observada de lado, se presentan grupos metilo en el carbono 10 y en el carbono 13. El grupo hidroxilo se observa en el carbono 11, y la cadena lateral (C20 y C21) a nivel del carbono 17, proyectándose por encima del plano del esteroide. Por esta conformación espacial, el compuesto se llama  $\alpha$ -esteroide. Cuando el grupo hidroxilo se encuentra en el carbono 17 y se proyecta por debajo del plano de los anillos recibe el nombre de  $\beta$ -esteroide. La importancia de estos arreglos espaciales se hará más evidente posteriormente en este capítulo cuando se describan las propiedades de los corticosteroides.

### **TRANSPORTE, METABOLISMO Y EXCRECIÓN**

En el plasma, 90% de los corticosteroides circulantes se encuentran unidos de manera reversible a dos fracciones proteínicas. Una de éstas es la trascortina, glucoproteína de gran afinidad y baja capacidad de unión total, que posee la suficiente capacidad de unirse a la mayoría de los corticosteroides presentes en concentraciones normales. La segunda fracción es la albúmina plasmática que se une a los corticosteroides de manera no específica, con una baja afinidad y elevada capacidad de unión total. Cuando aumenta la velocidad de síntesis de los corticoides, tanto la concentración plasmática libre como la cantidad unida a la albúmina plasmática aumentan debido a la saturación de los sitios de unión accesibles de la trascortina. La capacidad de unión al cortisol por cada 100 ml de plasma alrededor de 6.5  $\mu\text{g}$  y el cortisol restante se encuentra en concentraciones de 0.9 a 3.7  $\mu\text{g/ml}$  de plasma.

El metabolismo de los corticosteroides es complejo, pero su etapa principal parece llevarse a cabo por una reducción de la doble unión 4 = 5 y una reducción consecuente del grupo, que ocurre a nivel del hidroxilo C3A. Este grupo hidroxilo es entonces conjugado enzimáticamente con sulfato ácido glucurónico antes de su excreción por la orina. En el perro, aproximadamente 50 a 60% del corticosteroide endógeno se excreta por esta ruta; el resto se excreta por la bilis. En el hombre, la principal vía de excreción de los corticosteroides sintéticos es la orina, como probablemente ocurra en el perro. Los corticosteroides sintéticos parecen sufrir un metabolismo menos marcado y son menos capaces de unirse a las enzimas metabólicas. La mayor parte de éstos se excreta sin cambio en comparación con los esteroides naturales. Los esteroides sintéticos poseen una vida plasmática mucho mayor que los corticosteroides naturales; sin embargo, los efectos de los corticosteroides sintéticos continúan por mucho tiempo después que han sido excretados. En consecuencia, la vida plasmática no es un factor principal.<sup>2,5,9</sup>

El tiempo que toman para ejercer un efecto después de su administración y la duración de los efectos clínicos y fisiológicos constituyen factores muy importantes. Se ha demostrado que un corticosteroide no fluorinado como el succinato de metilprednisolona sódica es capaz de entrar en el compartimiento celular de una manera más rápida que algunos esteroides fluorinados. Los corticosteroides probablemente necesitan entrar en la célula para ejercer sus efectos, sin embargo, se podría pensar que esto da lugar a la presentación de un efecto más rápido pero no se puede considerar esto como cierto.

Los cambios en la estructura de los esteroides sintéticos provocan cambios en la disposición de las cargas eléctricas que rodean a la molécula, de tal manera que al añadir grupos polares como los hidroxilos a los grupos cetona se tender a disminuir su solubilidad en lípidos y, entonces se reduce la capacidad de la molécula para cruzar las membranas celulares. Así provocan que el establecimiento de su acción sea menos rápido. Por otro lado, los mismos cambios moleculares pueden aumentar la rapidez de su efecto y disminuir la capacidad de unión a las proteínas

plasmáticas, porque se incrementa la velocidad de activación metabólica o la velocidad intrínseca de la molécula. Por regla general, los esteroides que poseen menor número de sustituciones en la molécula, como la hidrocortisona, cortisona, prednisolona, o metilprednisolona, parecen producir sus efectos de una manera rápida pero de muy corta duración. Esto se relaciona con los derivados sustituidos más complicados. Los compuestos así son los más adecuados para los regímenes terapéuticos en días alternos como se puntualizó anteriormente.<sup>8,25</sup>

Después de la secreción o de la administración de un corticosteroide (cortisol, prednisona, desametazona, etc.) el 90% se une a las proteínas plasmáticas. Entre las que se encuentran la albumina que tiene una capacidad elevada para conjugarse con los corticosteroides pero su afinidad por estos es baja. También se encuentra a la **globulina conjugadora de corticoides** (CBG) que tiene una capacidad baja para conjugarlos pero su afinidad es por el contrario elevada. Asimismo se tiene que mencionar a los receptores para los corticoides presentes en la membrana celular que forman el complejo CBG-R.

Una vez que el glucocorticoide se conjuga con la célula, es transportado hacia el citosol, en donde se conjuga con un receptor específico. Este complejo se trasloca hacia el núcleo, en donde el complejo se secuencia de DNA regulables. Según la célula a la que penetra el glucocorticoide, será la respuesta. Pues así se determina que tipo de gene puede ser regulado. La conjugación produce un aumento en la transcripción de DNA. Esto da lugar a la fabricación de una variedad de proteínas (lo cual depende de la activación de los genes específicos). La fuerza de esta conjugación con el DNA afecta la potencia y la duración del glucocorticoide. El efecto o la actividad final de los glucocorticoides dependerá de la naturaleza y de la cantidad de las proteínas que se producen.

Los glucocorticoides no son selectivos porque todas las células reaccionan a su efecto. Sin embargo las proteínas producidas pueden interactuar entre sí, con el DNA y asimismo pueden alterar la conjugación de los glucocorticoides.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN**

**PRIMARIO:** Los glucocorticoides se unen a un receptor citosólico específico, este complejo R-glucocorticoide se mueve hacia el núcleo para conjugarse con sitios de DNA regulables. De esta manera alteran las enzimas de la gluconeogénesis, a la lipocortina, disminuyen la actividad de fosfolipasa A2. Afectan la transcripción de DNA. Afectando a una gran cantidad de proteínas reguladoras.

**DURACIÓN DE SU ACCIÓN:** El efecto de los corticoides tiene una duración que depende de la duración de la conjugación del esteroide-receptor con el DNA. Finalmente depende de los cambios en la concentración de las proteínas reguladoras y de la vida media del glucocorticoide.

**SECUNDARIO:** Parece que los glucocorticoides poseen actividades que son mediadas por otras vías. Las cuales no están relacionadas por la regulación en la transcripción del DNA. Para estas acciones no se han identificado receptores específicos. Y su cinética es diferente de las mediadas por el núcleo.

Entre estos efectos se mencionan un aumento a la sensibilidad a los medicamentos adrenérgicos, efectos vasculares directos, además de ciertos efectos sobre la actividad de la médula espinal traumatizada.

### **FUNCIÓN**

Los corticosteroides tienen muchos y variados efectos fisiológicos, lo cual hace de ellos compuestos de gran importancia, tanto farmacológica como terapéutica. Existen dos grupos principales: los mineralocorticoides y los glucocorticoides. Los primeros ejercen su efecto principal sobre la excreción de líquidos y electrolitos, y son causantes de la retención del sodio.

Por su parte, los glucocorticoides exhiben efectos principalmente gluconeogénicos y antiinflamatorios. Los corticosteroides presentan ambos tipos de actividad que los divide tan sólo por conveniencia, pues ponen de relieve el grado de actividad de cada grupo.

**ACTIVIDAD MINERALOCORTICOIDE**

El mineralocorticoide más poderoso es la aldosterona, el cual es hasta 100 veces más eficaz que el cortisol en cuanto a su capacidad para provocar la retención de sodio. Los mineralocorticoides juegan un papel importante en el control del sodio y el potasio, por la retención de sodio y la excreción de potasio.

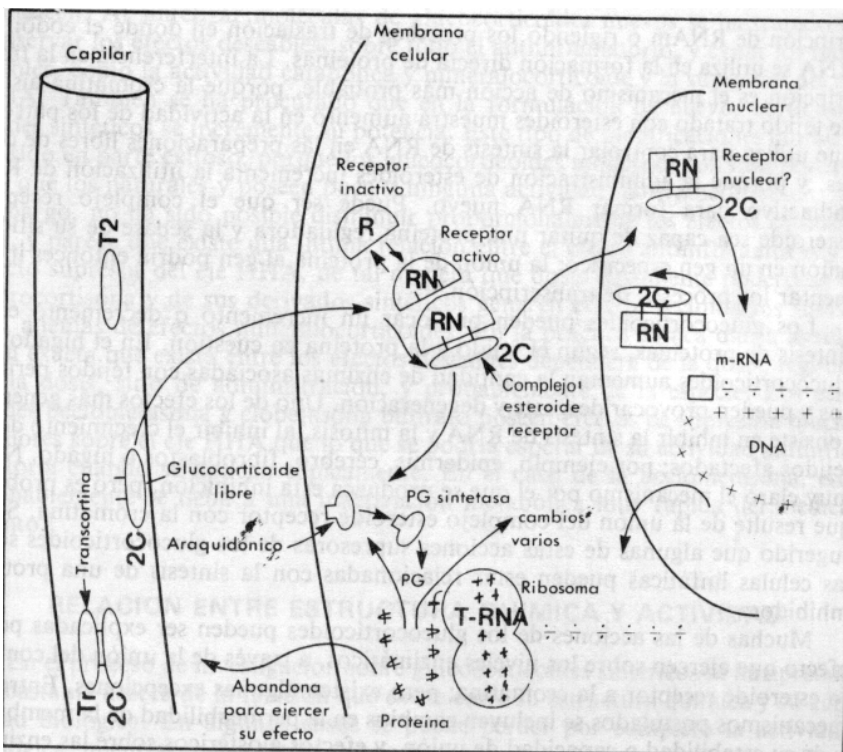
También son excretados el fósforo, el calcio y el ión hidrógeno, pero el cloruro y el agua son retenidos.

**ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE**

Los glucocorticoides muestran una enorme diversidad de efectos, entre los cuales se establecen relaciones de difícil identificación porque sus efectos y funciones han sido dilucidados cuando existe enfermedad por exceso o por defecto en el funcionamiento de la corteza adrenal, o cuando se administran en dosis muy grandes o por tiempos prolongados, pero su papel principal consiste en proteger contra los estados de estrés. Se ha reconocido que el hígado es el primer blanco de la actividad glucocorticoide, aunque la interacción directa del tejido periférico con los glucocorticoides también parece ser muy importante. Se han identificado receptores para los corticosteroides en muchos tejidos periféricos. Es necesario entender estos efectos a fin de utilizar con propiedad los corticoides y así lograr una terapéutica acertada y apreciar los efectos que puedan causar si se usan indiscriminadamente.<sup>5,25</sup>

**BIOQUIMICA DE LA ACCION CORTICOSTEROIDE**

Los corticosteroides actúan de muchas maneras, de las cuales la más conocida es aquella que estimula la síntesis de ciertas proteínas; sin embargo, esta hipótesis no se debe considerar como un hecho, sino que es preciso tener presentes otros mecanismos. Esto se puede resumir en la siguiente figura:



El corticosteroide tiene que entrar primero en las células, proceso fácil para los esteroides solubles en lípidos. Después el esteroide interactúa con proteínas citoplásmicas específicas consideradas como proteínas receptoras. Estos receptores se han caracterizado experimentalmente: parecen ser proteínas con un peso molecular de aproximadamente 50,000 a 150,000. Parece que la superficie de la molécula esteroide se une a estos receptores y los receptores mismos tienen que ser activados antes de ser capaces de unirse con las moléculas esteroides. Existe cierto equilibrio entre las formas receptoras activas e inactivas, de tal manera que a medida que se usa más de la forma activa para unirse a los esteroides, una parte equivalente de la forma inactiva es convertida en su forma activa. También parece ser que existen diferencias en los receptores de los variados tejidos, a pesar de que la carga eléctrica de los glucocorticoides sea similar, firme y específica para todo el grupo corticoide. Después de que el glucocorticoide se combina y forma el complejo esteroide-receptor migra hacia el rea celular donde el esteroide es transferido a un receptor nuclear y en consecuencia se une con la cromatina. No es muy clara la característica de esta unión, pero se sabe que los sitios de unión nucleares se pueden diferenciar de entre los complejos que se originan y forman en diferentes tejidos.

Una vez dentro del núcleo y unido a la cromatina, el complejo esteroide-receptor es capaz de regular la síntesis de proteínas, ya sea controlando la transcripción de RNAm o controlando los procesos de traslación en donde el codón del RNA se utiliza en la formación directa de proteínas. La interferencia en la transcripción es el mecanismo de acción más probable, porque la cromatina aislada de tejido medicado con esteroides muestra aumento en la actividad de los patrones que utiliza para controlar la síntesis de RNA en las preparaciones libres de células, y porque la administración de esteroides incrementa la utilización de RNA radioactivo para formar RNA nuevo. Puede ser que el complejo receptor-esteroide sea capaz de quitar una proteína reguladora y la separe de su sitio de unión en un gene específico; la unión de la proteína al gene podría entonces incrementar los procesos de transcripción.<sup>9,21</sup>

Los glucocorticoides pueden provocar un incremento o decremento en las síntesis de proteínas, según el tejido y la proteína en cuestión. En el hígado, los glucocorticoides aumentan la cantidad de enzimas asociadas con tejidos periféricos y pueden provocar desgaste y degeneración. Uno de los efectos más generales consiste en inhibir la síntesis de RNA y de la mitosis al inhibir el crecimiento de los tejidos afectados. Entre estos se incluyen epidermis, cerebro, fibroblastos e hígado. No es muy claro el mecanismo por el que se produzca esta inhibición, pero es probable que sea el resultado de la unión del complejo esteroide receptor con la cromatina. Se ha sugerido que algunas de estas acciones supresoras de los glucocorticoides sobre las células linfáticas pueden estar relacionadas con la síntesis de una proteína inhibitoria.

Muchas de las acciones de los glucocorticoides pueden ser explicadas por el efecto que ejercen sobre los niveles enzimáticos, a través de la unión del complejo esteroide receptor a la cromatina, pero existen algunas excepciones. Entre los mecanismos postulados se incluyen cambios en la permeabilidad de la membrana y de su estabilidad o capacidad de unión, y efectos alostéricos sobre las enzimas. Los efectos de los glucocorticoides pueden también estar mediados en cierto grado por el AMP cíclico. Se ha sugerido que los glucocorticoides inhiben las enzimas fosfodiesterasas que metabolizan el AMP cíclico, lo que permite que se acumule el nucleótido cíclico; pero esto no es una explicación definitiva.

No obstante, este efecto podría explicar cómo los glucocorticoides sensibilizan los tejidos a la acción de las catecolaminas, acción que depende del AMP cíclico como mensajero intracelular para ejercer sus efectos. La estabilización de las membranas lisosomales también ha sido sugerida como un mecanismo de acción que forma parte de las propiedades antiinflamatorias de

los glucocorticoides, observación interesante porque se conocen sustancias que elevan el AMP cíclico que también estabiliza a las membranas lisosomales.

Sin embargo, ciertos estudios más recientes muestran que los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides están mediados en gran parte por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que a su vez inhibe la liberación del precursor de las prostaglandinas (el araquidonato) de sus sitios de almacén en la membrana fosfolipídica. Sin embargo no están muy claros todavía, los medios por los cuales los glucocorticoides son capaces de ejercer el efecto y no se sabe si están relacionados con las síntesis de las proteínas.<sup>9,21,22,25</sup>

### **CORTICOSTEROIDES SINTETICOS**

Uno de los objetivos que persigue la química farmacéutica moderna es quitar a las moléculas medicamentosas originales los efectos colaterales que producen. Al sintetizar moléculas de glucocorticoides nuevos se ha tratado de conservar los efectos deseables, sobre todo su efecto antiinflamatorio, y evitar sus efectos indeseables, como la actividad catabólica y mineralocorticoide y la supresión del eje HHA. También se ha procurado que en la formulación de nuevos corticosteroides llamados sintéticos se incremente su potencia. Este tipo de modificaciones químicas ha sido en parte exitoso porque los glucocorticoides modernos son más poderosos que los naturales y poseen poca o ninguna actividad mineralocorticoide. Sin embargo, no ha sido posible disminuir proporcionalmente los efectos catabólicos, y parece que existe una íntima relación entre el efecto antiinflamatorio y el efecto supresor del eje HHA, de tal manera que dosis igualmente poderosas de hidrocortisona y de sus derivados sintéticos produzcan efectos secundarios similares, además de producir efectos mineralocorticoides. En la práctica clínica diaria la relación exacta que existe entre los efectos deseables depender de la dosis, régimen de la dosis, sitio de administración, y probablemente de la especie. Los esteroides beclometasona y clobetasona butirato poseen efectos de supresión mucho menores sobre el eje HHA que lo que se podría esperar de su actividad antiinflamatoria cuando se aplican típicamente. En el caso de la beclometasona esto probablemente se deba a una inactivación metabólica muy rápida del medicamento.<sup>2</sup>

### **CONTRAINDICACIONES EN EL USO DE LOS GLUCOCORTICOIDES**

Evítese el uso de estos medicamentos en caso de amiloidosis, sarna demodésica, neoplasia de células cebadas, artritis crónica erosiva, insuficiencia hepática, pancreatitis aguda, falla renal, úlcera duodenal, enfermedades micéticas, tuberculosis, IBR, en conjunto con vacunaciones, no en úlceras corneales, al inicio y al final de la preñez, en hipertensión, en diabetes mellitus, en insuficiencia renal y en caso de presencia de cardiopatías.

En ovejas la administración de dosis elevadas pueden inhibir el crecimiento de la lana y provocar la presencia de líneas de debilidad en el mechón cuando se usan en forma intermitente.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON LOS CORTICOSTEROIDES**

Existe la posibilidad de que muchos medicamentos son capaces de estimular y aumentar la actividad de las enzimas microsomales hepáticas por inducción, lo que significa que los medicamentos son metabolizados con mayor rapidez, disminuyendo su concentración plasmática y acortando el tiempo de su efecto.

Los medicamentos conocidos como estimulantes del metabolismo de los medicamentos son : el fenobarbital, el pentobarbital, los hidrocarburos clorinados, los insecticidas, la fenilbutazona y otros.



Si un animal recibe una premedicación o se medica de manera conjunta con cualquiera de los medicamentos anteriormente mencionados, entonces se observará una inactivación más rápida de los corticosteroides, e inclusive los mismos corticosteroides pueden promover la inactivación de sustancias químicamente afines a ellos como: los estrógenos, progestagénos, andrógenos y anabólicos.

Los diuréticos conocidos como tiazidas y la furosemida ejercen un efecto aditivo en la depleción del potasio corporal.

Los corticosteroides producen un efecto antagónico a la insulina y se requiere mayor cantidad de esta para producir un efecto.

Los glucocorticoides se deben utilizar con cuidado en los animales medicados con fármacos que los predispongan a la presentación de convulsiones; entre éstas se pueden mencionar a los estimulantes del sistema nervioso central, a los anestésicos locales que sean absorbidos en exceso hacia el sistema, a los tranquilizantes derivados de la fenotiazina y cuando se utiliza la penicilina en dosis muy elevadas.

### **CASOS CLINICOS EN LOS CUALES SE PUEDE RECOMENDAR EL USO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO**

Insuficiencia adrenal (Enfermedad de Addison) y después de la adrenalectomía.

### **EN LA TERAPIA DE LAS ENFERMEDADES METABOLICAS**

En estos casos aumentan la glucosa sanguínea y son de utilidad en el tratamiento de la hipoglicemia funcional, la cetosis bovina, la eclampsia canina o tetania puerperal, en la enfermedad parecida al síndrome de Von Gierke.

### **EN LA TERAPIA DE LAS ENFERMEDADES NEOPLASICAS**

Se indican como coadyuvantes contra el linfoma maligno y el mastocitoma.

### **EN LA TERAPIA DE LESIONES TISULARES POR AGENTES FISICOS, QUIMICOS O BIOLOGICOS**

En estos casos se persigue una respuesta antiinflamatoria o antiinmune

### **EN LESIONES DE LA PIEL**

En dermatitis que se asocian con infestaciones parasitarias, con irritantes por contacto, en alergias alimenticias o por inhalación, en casos de seborrea o en infecciones por *Estafilococos* o *Estafilococos* de tipo localizado.

En granulomas provocados por el exceso de lamido.

En las otitis externas y en las Acanosis nigrica.

### **EN AFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO**

En los caballos se han recomendado en los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En los estadios de tos o disnea asociados con un edema laríngeo, lesiones del cuello o bronquitis crónica. También se han recomendado como coadyuvantes del asma y en las linfadenitis de los cachorros en el caso del perro.<sup>2,8</sup>

### **EN LAS AFECCIONES DEL APARATO CARDIOVASCULAR**

Se recomiendan en la profilaxis del choque asociado con la anestesia, con el cólico en el caballo, en hemorragias, en traumas, por la acción de endotoxinas, y por pancreatitis agudas. De una manera general se acepta que es muy efectivo en los casos de choque por endotoxinas, que es común que se presente en los pacientes con enfermedades crónicas cualquiera que sea su etiología.

**EN LAS AFECCIONES GASTROINTESTINALES**

Se han recomendado en el tratamiento de la colitis granulomatosa, en la gastroenteritis eosinofílica y para la restauración de la integridad de la mucosa.

**EN LAS AFECCIONES MUSCULOESQUELETICAS**

Se ha utilizado en el tratamiento de las artritis, bursitis, miositis eosinofílica, laminitis, cojeras por diferentes causas y en afecciones articulares (intrarticular).

**EN AFECCIONES RENALES**

Se ha utilizado para el tratamiento de la glomerulonefritis crónica.

**EN AFECCIONES OCULARES**

En este caso se debe cuidar evitar la presencia de afecciones virales.

En Quimosis, en panus, en uveitis y en queratitis con excepción de la ulceración de la córnea.

**EN AFECCIONES DE LA SANGRE Y DE LOS ORGANOS HEMATOPOYETICOS**

se han recomendado en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, en la trombocitopenia autoinmune y en la anemia apática.

**EN OTRAS AFECCIONES NO ESPECIFICAS**

Se ha utilizado en el tratamiento de las septicemias agudas en animales con depresión severa, en casos de edema cerebral, en los síndromes paralíticos de los perros, en las intoxicaciones por venenos, para inducir el parto o terminar la preñez y para suprimir la formación excesiva del tejido de granulación en las heridas extensas en aplicación local.7,11,18

**MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS**

Los medicamentos antiinflamatorios se pueden clasificar dentro de cuatro grupos principales de acuerdo a sus propiedades químicas, que son las que controlan su actividad antiinflamatoria.

Medicamentos ácido - aromáticos

Salicilatos: aspirina  
salicilato sódico  
ácido acetoxi - 5 -acetilsalicílico  
salicilamida

Derivados de las pirazonas:

Dipirona (Metamizol)  
antipirina  
aminopirina, isopirina  
fenilbutazona  
oxifenbutazona  
sulfinpirazona

Derivados del ácido fenámico:

ácido mefenámico  
ácido flufenámico  
ácido meclofenámico

Derivados indeno y afines: indometacina sulindac

benzidamina  
indoxale

## fenamole

Ácidos propionicos: Ibuprofen    naproxen  
                           Fenoprofen    ketoprofen  
                           flurbiprofen

Otros: tolmetin  
           bufexamac  
           ácido fenoloxico

## Medicamentos antiinflamatorios esteroidales

Prednisona	Flumetazona
Prednisolona	Betametazona
Triamcinolona	Metilprednosolona
Parametazona	Hidrocorticosona
Dexametazona	Fluoroprednisolona

## Bases Heterociclicas

Cloroquina  
 Quinacrina  
 Hidroxicloroquina

## Sales de oro

Aurotioglucosa  
 Aurotioglicanide  
 Aurotiomaleato sódico

Oxicams: Piroxicam

Para aminofenoles:  
 acetaminofén (Paracetamol)

**Agentes antiinflamatorios no esteroidales (AAINE) (NSAIDs)**

Mecanismo de acción General:

1. Inhiben a la enzima ciclooxigenasa (COX 1 y/o 2), Representando esta acción el mecanismo principal de todo los AAINE. La manera en producen su inhibición será de acuerdo a la categoría química a la cual pertenecen. La COX 1 es parte constituyente de la producción celular en la mucosa del tracto intestinal. Mientras que la COX 2 es parte del proceso inductor de la inflamación.
2. Inhiben a la fosfolipasa A. Representando este mecanismo uno de los principales efectos de los glucocorticoides en la producción de prostaglandinas.
3. 3. Inhiben a la lipooxigenasa, y a la ciclooxigenasa, entre estos el ketoprofen.
4. Inhiben los procesos de síntesis proteica intermedia específica, en estos se incluyen a los inhibidores de la tromboxano sintetaza, que se encuentran todavía en desarrollo.

Algunos medicamentos producen los siguientes efectos, aunque no necesariamente en todos los pacientes:

1. Modifican la acción de mediadores, por ejemplo: disminuyen la producción del factor de migración leucocitario, o disminuyen su actividad.

2. Ejercen efectos directos no relacionados con los eicosanoides.

Algunos ejercen sus efectos a nivel de la membrana celular

Alteran la actividad de la NADPH oxidasa en los neutrofilos

Alteran la actividad de la fosfolipasa en los macrófagos. La síntesis del Proteoglican se decelera en los condrocitos.

Provoca flujos transmembranales

Interfieren con las uniones intercelulares.

## FARMACOCINÉTICA

Desde el punto de vista general poseen un volumen de distribución bastante pequeño (0.15 a 0.3 L/kg), debido a que tienen una afinidad por las proteínas plasmáticas muy elevada (70 a 99%). Pero su acceso a los sitios de inflamación parece que no se ve afectado por su vD. Desde el punto de vista teórico los medicamentos son acarreados hasta el sitio de la inflamación por la albumina.

## METABOLISMO

Predomina el metabolismo hepático, y este está determinado por la capacidad enzimática del mismo más que por el control del flujo sanguíneo

**DOSIFICACIÓN:** Los NSAID pueden ejercer actividades antiinflamatorias moderadas, efectos analgésicos moderados ó efectos poderosos analgésicos dependiendo de la dosis y del medicamento seleccionado, aunque esto último es muy difícil de evaluar. Por ejemplo el **FLUNIXIN** por lo general está considerado como un analgésico poderoso pero solo utilizable por tiempos cortos. La **FENILBUTAZONA** en la dosis recomendada solo produce efectos analgésicos modestos, y en dosis más elevadas produce más analgesia pero solo utilizable en periodos de corta duración. La **ASPIRINA** de actividad media a moderada, en dosis elevadas es más analgésico pero solo se usa en tiempos cortos.

## TOXICIDAD

**Gastrointestinal:** En principio se debe a una inhibición de la actividad de PGE<sub>2</sub>, que es la mediadora local del aumento del flujo sanguíneo y de la maduración de las células que tapizan a la mucosa gastrointestinal. Algunos de los NSAID, son más tóxicos que otros, y se tienen que tomar ciertas estrategias para disminuir su toxicidad: entre estas:

Escoger el medicamento correcto y si es necesario con capa entérica.

Utilizar amortiguadores, administrar o recomendar las dosis apropiadas al caso, si es necesario recurrir al uso de análogos con menos efectos secundarios. Asimismo utilizar protectores de mucosa como sulcrafate y el omeprazole.

En perros es común la presentación de úlceras gástricas, acompañadas de hemorragias, que pueden ser fatales, y de peritonitis. Parece ser que a este respecto el carprofen y el etodolac son los más seguros. En perros parece que la más segura es la aspirina, mientras que otros NSAID son más peligrosos en perros que en humanos.

En caballos se pueden hacer presentes las úlceras gástricas, las lesiones colónicas y las úlceras orales.

**Renal:** La toxicidad en este caso se presenta por interrupción del flujo sanguíneo cuyo control está mediado por las prostaglandinas. En algunos casos el estado se puede agravar el efecto de los NSAID con la administración, entre estos se puede mencionar el uso de medicamentos concurrentes de acción renal, estados de choque sistémico y algunos estados posquirúrgicos. Los caballos parecen ser la especie que más sufre de estos efectos secundarios.

**Coagulación:** En ocasiones el efecto sobre la coagulación puede ser deseable pero en otros no. El efecto está mediado por la eliminación de la síntesis de la TXB2 (tromboxane) en las plaquetas, disminuyendo la habilidad de estas para adherirse. Pero el efecto se pone en reversa con la fabricación de nuevas plaquetas en la ausencia de NSAID. Pero se debe hacer notar que este efecto se presenta aún cuando se utilizan dosis muy bajas de NSAID.

**Alergia:** Se ha reportado casos de broncoespasmo y de urticaria con el uso de NSAID, y esto es probable que sea consecuencia de un aumento en la síntesis de leukotrienos por la lipo oxigenasa.

**Hepatotoxicidad:** Esta es posible que se haga presente con todos los NSAID, en el caso de utilizar carprofen no debe del todo causar sorpresa.

**Discrasia sanguínea:** Esta se presenta con el uso de fenilbutazona, lo que presenta la pregunta a resolver de que los animales para consumo humano medicados con este antiinflamatorio podrían precipitar este síndrome en el ser humano.

**Aparato reproductor:** Existe cierto grado de preocupación en la infertilidad del macho.

## ASPIRINA

**Usos clínicos:** Como analgésico en perros, gatos y vacas.

En perros el uso de la aspirina ha sido reemplazado por el carprofen y el etodolac, sin embargo la aspirina no deja de ser útil, y es de elección en cuanto a costo. En el gato es el NSAID mas seguro, pero se debe de dosificar con cuidado.

En vacas es un medicamento antiguo pero no se sabe mucho de sus tiempos de retiro y otros datos farmacológicos.

Se puede usar como antipirético en vacas y gatos.

Inhibe la agregación plaquetaria en todas las especies. Con frecuencia se utiliza para prevenir el "trombo de montura" en los gatos que sufren cardiomiopatías

Debido a que la unión de la aspirina con la ciclo-oxigenasa es carácter irreversible, el efecto depende de la vida media y de la velocidad de reemplazo de las plaquetas. No se han realizado estudios de dosis críticas, que aporten información sobre que dosis es la menor utilizable, y como se comportan cuando existen fallas de frecuencia en su administración

### Formas de dosificación de las aspirinas

El daño que la aspirina y otros NSAID ejercen sobre el epitelio gastrointestinal se asocia con una inhibición de las prostaglandinas, no en si por la acidez del medicamento, de hecho la presencia del medicamento es de poco impacto sobre el mismo estómago.

ASPIRINA BUFERADA (AMORTIGUADA). El amortiguador presente en esta fórmula no cambia la acidez del estómago. Su formulación tiene como objetivo incrementar la velocidad de disolución y así se aumenta la velocidad de absorción de la aspirina.

ASPIRINA CON MELOX. Componente anti ácido que altera el pH del contenido gástrico. Este efecto es poco claro sobre su acción protectora del Gastrointestinal. Pero se considera que es de poco significado al compararlo con Misoprostol.

ASPIRINA CON CAPA ENTÉRICA: Fórmula que es probable que tenga poco efecto protector, debido a que lo ácido de la aspirina no es en si la causante de la formación de úlceras. Además se ha observado que la presencia de la capa entérica provoca una absorción errática de las aspirina.

### FARMACOCINÉTICA DE LA ASPIRINA

	T1/2 (hrs)	Vz (l/kg)	Cl <sub>t</sub> (l/kg/hr)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (hrs)
Perro	8.6	0.189	0.015	10 – 40	8 - 18
Gato	37.6	0.209	0.04	10 – 40	48 - 72
Caballo	1.0	0.180	0.124	15 – 100	24

Vaca	0.54	0.240	0.308	100	[24] ??
Cabra	0.80	0.240	0.202	50 – 100	12 - 24
Marrano	5.9	0.178	0.021	20 – 30	12

### **DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA**

Es hasta 500 veces más poderoso que la dexametasona de aplicación local. Sin embargo posee poca actividad generalizada y no se administra por vía oral. Se metaboliza rápido por un proceso de esterificación y después se inactiva en el hígado. Muy soluble en los lípidos pero muy baja en el agua, lo que le permite ser absorbido con facilidad cuando se aplica tópica, pero también muestra tendencia a permanecer en el sitio de la aplicación. Se puede administrar por vía oral o por inhalación, pero los efectos que produce a nivel general son casi nulos. Se utiliza en medicina humana para tratar el asma bronquial cuando no muestran eficacia los broncodilatadores y el cromolin sódico. Para que produzca sus efectos en estos casos necesita de dos a cuatro semanas para que empiece a notarse su efecto benéfico. Produce una serie de efectos colaterales, como boca seca, garganta rasposa, y puede provocar infección por *Candida* a nivel de faringe o traquea. Sus efectos sobre la función hipofisaria adrenal son casi nulos; sin embargo suprime los niveles plasmáticos de cortisona en algunos pacientes que reciben dosis elevadas. No se conoce con certeza el efecto de este medicamento sobre el útero, el feto y la secreción láctea.

### **BETAMETASONA**

Este corticosteroide posee una actividad 20 a 30 veces mayor que la del cortisol. Posee poca capacidad para producir retención de sodio y agua, así como una pérdida de potasio como la que se observa con la cortisona y muchos otros corticosteroides. En ocasiones, la betametasona aumenta la excreción de sodio y provoca diuresis.

En el adulto humano la vida media biológica de la betametsona es de aproximadamente tres horas.

#### **DOSIS**

PERROS: Control del prurito

EQUINOS: 5 a 15 mg vía intra articular

### **ACETATO DE BETAMETASONA**

Esta sal acetato es menos soluble, de modo que las inyecciones intramusculares ejercen una acción más sostenida. En la actualidad se debe utilizar este medicamento como betametasona sódica fosfatada estéril y acetato de betametasona en suspensión.

### **VALERATO DE BETAMETASONA**

Este medicamento posee propiedades fisicoquímicas que le permiten penetrar con facilidad por la piel. En consecuencia, se indica en las dermatosis inflamatorias y alérgicas, y también en los problemas de dermatitis.

Su aplicación local no produce efectos generales; sin embargo puede provocar atrofia cutánea y subcutánea. Es un medicamento que se usa en forma de aerosol, crema, loción y ungüento.

## CORTISOL

Este medicamento, también denominado hidrocortisona, representa el principal glucocorticoide natural en el hombre, y en consecuencia es el prototipo de los corticosteroides. Su aplicación tópica provoca efectos generalizados. Se tienen informes de que cuando se administra cortisol a pacientes asmáticos se induce en ellos un espasmo alérgico. La vida media biológica del cortisol en el hombre es de una y media a tres horas.

La administración de cortisona e hidrocortisona en pequeñas especies se absorbe mejor por la vía oral. La vía subcutánea no es confiable. La vía intramuscular produce niveles sanguíneos máximos en ocho a 12 horas en el hombre y la vía oral en cuatro a ocho horas. La dosis de mantenimiento por la vía intramuscular es cada ocho a 12 horas, y por la vía oral cada seis horas. Cuando se aplica localmente su efecto se produce sólo en las estructuras que toca. Se administra por vía interarticular y produce rápidamente su efecto.

La cortisona desaparece con rapidez del torrente circulatorio para convertirse en hidrocortisona, la cual en su mayor parte se une a una glucoproteína (transcortina) y a la albúmina.

Es excretada después de sufrir biotransformación hepática y se encuentra en la orina con 17-hidroxicorticosteroides y 17-cetosteroides.

Inhíbe la acción de la hialuronidasa y promueve la polimerización del ácido hialurónico intraarticular, lo que le da lugar a un líquido articular más viscoso y con mayor efecto acojinante. Aumenta la cantidad de líquido extracelular y disminuye el intracelular, sin cambiar el contenido total de agua orgánica. Tiende a disminuir la cantidad de fósforo y potasio extracelulares al aumentar el sodio intracelular y disminuir la cantidad de calcio y fosfato sanguíneos. Esto contraindica el uso de corticoides en el tratamiento de la fiebre de leche.

Aumenta la velocidad de filtración glomerular e incrementa la resorción de sodio y la excreción de potasio. Inhíbe la producción de ACTH.

Es muy útil como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones de la piel porque aumenta el flujo sanguíneo, lo que a su vez aumenta el calor y la humedad cutánea, y disminuye la secreción de las glándulas sebáceas. La afluencia de sangre trae más nutrientes y elimina los productos de desecho. Cuando existen procesos inflamatorios, inhíbe los exudados y el secuestro tisular con la disminución del edema tisular. Los procesos de cicatrización son más lentos, y los mecanismos de resistencia a la infección disminuyen.

En el ojo produce su efecto en la cámara anterior, cuerpo ciliar, iris, córnea y conjuntiva. Esto es muy importante porque evita la formación de cicatrices y la opacidad de la córnea. Se deben administrar a la vez antibacterianos en presencia de infección.

En tratamientos prolongados produce osteoporosis; afecta marcadamente el cuadro hemático disminuyendo la cantidad de eosinófilos. Su efecto sobre estos últimos (en cantidad) puede usarse como indicador de la terapéutica corticoide. Se puede presentar linfocitopenia al iniciar la administración de cortisona, la que desaparece al continuar la medicación.<sup>5,9,11,</sup>

En ocasiones, la cortisona provoca un aumento en la cantidad circulante de neutrófilos. Los efectos de este medicamento sobre los mecanismos de la coagulación son muy variables, como los efectos que produce sobre la presión sanguínea. De presentarse estos, probablemente están relacionados con los cambios producidos en el equilibrio electrolítico y la circulación renal y periférica.

Se administra por vía oral e intramuscular.

### DOSIS

Equinos: 1.0 a 1.5 g diario.

Bovinos: 1.0 a 1.5 g diario.

Perro: 2 mg/kg intramuscular. Si se administra por la

vía bucal, la dosis total calculada se divide en 3 a 4 tomas al día.

Aplicación en el ojo: subconjuntival - 10-15 mg.

Aplicación intramuscular: se usa preferentemente la sal acetato de hidrocortisona.

Caballos: 50-250 mg.

Bovinos: 50-250 mg.

Perros: 5-10 mg.

El cortisol se usa en combinación con antibióticos como la neomicina, bacitracina, etc., con el fin de coadyuvar en el tratamiento de las infecciones locales.

### **ACETATO DE CORTISOL**

Es recomendable para acción generalizada. Este preparado de cortisol se indica en el tratamiento de la dermatosis sensible a los glucocorticoides, inflamación anorrectal, procesos inflamatorios del ojo y en el tratamiento de las lesiones intraarticulares. Es un medicamento que, después de aplicarlo típicamente, puede inducir efectos generales.

Este medicamento también ha sido empleado en combinación con antibióticos con el fin de evitar infecciones bacterianas.

### **CORTISOL CIPIONATO**

Este fármaco muestra los mismos efectos medicamentosos del cortisol. Presenta muy baja solubilidad y se absorbe lentamente por vía gastrointestinal. Su sabor es más aceptable que el del cortisol; en consecuencia se recomienda para administración oral.

### **CORTISOL SODICO FOSFATADO**

Posee los mismos efectos que el cortisol; sin embargo, la adición de un radical fosfato lo hace muy soluble, por lo que se indica para inyección parenteral en situaciones de emergencia donde se requiere una respuesta rápida, o cuando la medicación oral no es tolerada.

### **SUCCINATO DE CORTISOL SODICO**

Posee los mismos efectos del cortisol; sin embargo esta sal sodio succinato es bastante soluble y en consecuencia se utiliza para la infusión de concentrados del medicamento por vía intravenosa o por vía intramuscular cuando se requiere una acción rápida. Se usa especialmente para acción generalizada de corta duración en las terapias de emergencia, o para la inyección en la zona intraarticular o del tejido blando.

### **ACETATO DE CORTISONA**

Este es un glucocorticoide natural que presenta cierto grado de actividad mineralocorticoide. Presenta también 0.8 unidades de actividad glucocorticoide en relación con el cortisol.

Esta sal acetato de cortisona se utiliza especialmente para tratar la insuficiencia adrenocortical combinada con la desoxicorticosterona. En el hombre presenta una vida biológica media de aproximadamente 30 minutos, mientras que la vida biológica media del cortisol en su forma activa de cortisona es de una y media a cinco horas.

### **ACETATO DE DESOXCORTICOSTERONA**

Este medicamento con propiedades mineralocorticoides desde el punto de vista fisiológico es mucho menos importante que la aldosterona, pero su precio es menor. Este medicamento se



utiliza en la "enfermedad de Addison" aunque no corrige los efectos de los carbohidratos y las proteínas. Puede mantener la vida si se administra con acierto.

La vida media biológica de la desoxicorticosterona es de aproximadamente 70 minutos en el hombre. La enfermedad de Addison es una enfermedad permanente por ello el uso de este medicamento para tratarla debe ser de por vida. En consecuencia, se requiere que estos medicamentos tengan una duración de acción muy prolongada, por lo cual se pueden administrar en forma de implante subcutáneo. Cuando se utiliza el implante subcutáneo, la hormona se absorbe lentamente durante seis meses o más. Si falta medicamento durante esta terapia, entonces se complementa con la administración intramuscular del compuesto, y si hay una sobredosis, esta se refleja al provocar una disminución de sales. Los pacientes que sufren la enfermedad de Addison toman por lo general acetato de cortisona o cortisol junto con la desoxicorticosterona.

Todos los pacientes que reciban desoxicorticosterona deben cuidarse de mantener una ingestión adecuada de sales y carbohidratos, y cuando la insuficiencia renal sea aguda, entonces se recomienda especialmente la administración de carbohidratos. Cuando exista una crisis se recomienda la administración de extracto que contenga glucocorticoides.<sup>22</sup>

### **PIVALATO DE DESOXICORTICOSTERONA**

Tiene las mismas acciones que la anterior, excepto que se puede realizar la inyección intramuscular de suspensiones microcristalinas de trimetil acetato (pivalato) cuya acción tiene una duración muy prolongada.

Por ello se utiliza esta sal para el tratamiento primario crónico y para la insuficiencia secundaria de la corteza adrenal.

### **DEXAMETASONA**

Medicamento que posee fuerte actividad glucocorticoide, por lo que se usa muy frecuentemente en la clínica. Se utiliza como medicamento antiinflamatorio y antialérgico. Se le emplea típicamente para tratar las dermatosis que respondan a glucocorticoides. Tiene una potencia 25 veces mayor que la de la cortisona. Es capaz de inducir todos los efectos secundarios usuales de los corticoides adrenales excepto aquellos que producen efectos secundarios de mineralocorticoides y son menos pronunciados que los que produce el acetato de cortisona.<sup>4</sup> Se observa que suprime la función hipofisiaria de la corteza adrenal y se utiliza en el diagnóstico diferencial en el síndrome de Cushing.

No se usar en animales que padecen tuberculosis. Tampoco se administran en animales preñados, por la posibilidad de inducir hipoadrenalismo en el recién nacido.

Se usa de preferencia en la terapia artrítica.<sup>9,22</sup>

#### **DOSIS**

Equinos: 2.5-5 mg por vía intramuscular diario.

Bovinos: 5-20 mg por vía intramuscular diario.

Perro: 0.125-1 mg por vía intramuscular u oral diario.

Reducir dosis en días subsecuentes al inicio del tratamiento.

### **FOSFATO SODICO DE DEXAMETASONA ((Azium, Decadron, desamethsone, dexametasona, dexamethasonum, 9alphaFluoro-16alpha-methylprednisolone, Hexadecadrol)**

Análogo sintético de la Hidrocortisona. En el organismo se transforma en una forma más soluble: la betametasona disódica. Después de inyectar este medicamento se incrementan rápidamente los niveles sinoviales y plasmáticos, y provocan una respuesta rápida. Se utiliza por vía parenteral cuando no se pueden utilizar los glucocorticoides orales.

Se utiliza por vía intramuscular e intravenosa ajustando la dosis de acuerdo con la respuesta del animal enfermo. Puede ser aplicada en combinaciones de antimicóticos y antibióticos en spray para el tratamiento de dermatitis en perros.

Se usa en el tratamiento del Síndrome del Hígado Graso o Ketosis primaria al posparto en vacas lecheras

Sus efectos son iguales a los de la dexametasona; sin embargo esta sal la hace muy soluble. Esto permite administrarla por vía intravenosa, por inyección local, por inhalación y en soluciones y ungüentos a base de agua para aplicación tópica, sobre todo para uso oftalmológico. El aerosol para inhalación se utiliza en el tratamiento del asma bronquial. Es un medicamento que se aplica por vía intraarticular; sin embargo no se recomienda este uso debido al peligro de provocar destrucción articular indolora. Produce los mismos efectos y se dan las mismas contraindicaciones que para todos los glucocorticoides.

#### **DÓISIS**

PERROS: 0.5 A 1.0 mg IV ó IM, posible repetir por tres a cinco días; PO 0.25 hasta 1.25 mg en dosis única ó dividida en dos tomas

GAROS: 0.125 A 0.5 mg IV ó IM, posible repetir por 3 a 5 días; PO 0.125 hasta 0.5 mg al día en dosis única o dividida en dos tomas.

BOVINOS: Como terapéutica de inflamaciones por mordidas caninas o piquetes de insectos 2 mg/kg IM ó IV. EQUINOS: 2.5 hasta 5 mg IV ó IM

PORCINOS: 2.5 hasta 5 mg IV ó IM; cuando se requiere de la terapia glucocorticoide 1 a 10 mg IV ó IM

### **RECORDAR QUE EN ANIMALES PREÑADOS PUEDE CAUSAR ABORTO**

### **ACETATO DE FLUDROCORTISONA**

Poderoso mineralocorticoide, con bastante actividad glucocorticoide. Se utiliza para la terapia de reemplazo cuando existe insuficiencia adrenal y, debido a que posee acciones tanto mineralocorticoides como glucocorticoides, no se requiere la administración conjunta de otros compuestos.

### **PIVALATO DE FLUMETASONA**

Este medicamento posee una actividad glucocorticoide 80 veces mayor que la de la cortisona. Se indica exclusivamente para uso tópico en el tratamiento de los desordenes dermatológicos. Cuando se utiliza en los apositos puede ser muy útil para tratar las dermatitis, psoriasis y neurodermatitis crónicas. Debido a que contiene fluor no se metaboliza en la piel; sin embargo se elimina lo suficientemente rápido por lo que sus efectos secundarios son muy leves.

### **ACETONIDO DE FLUOCINOLONA**

Este glucocorticoide posee un poderoso efecto antiinflamatorio y acciones mineralocorticoides casi nulas.

Se emplea típicamente en las dermatosis, sin embargo se contraindica cuando existe la presencia de enfermedades como tuberculosis, infecciones por hongos y la mayoría de las lesiones virales de la piel. Se combina con neomicina y otros antibióticos para acción local.

### **FLUOCINONIDO**

Este es un medicamento glucocorticoide de uso exclusivamente tópico por su capacidad antiinflamatoria, indicado en las dermatosis que respondan a la terapia glucocorticoide.

No presenta efectos secundarios generalizados; no obstante los efectos locales secundarios son muy parecidos a los de los glucocorticoides en general.

### **FLUOROMETALONA**

Glucocorticoide de acciones típicas y efectos secundarios característicos de los glucocorticoides. Cuando se administra por vía oral muestra una potencia igual a la del cortisol. Pero al administrarlo por vía tópica es 40 veces más poderoso. En consecuencia, se autoriza su uso en lesiones típicas que respondan a la terapia glucocorticoide, como es el caso de la dermatosis y de las inflamaciones oculares. En las vendas y en los apósitos es útilísimo para tratar dermatitis resistente, psoriasis y neurodermatitis crónica.

### **FLUOROPREDNISOLONA FLUMETAZONA (predet., fluvet)**

Se utiliza principalmente en el bovino por su alta potencia hiperglucémica y encuentra aplicación especial en problemas de cetosis, siempre y cuando se resuelva el agente causal de la disfunción metabólica. Con una potencia 30 veces mayor que el cortisol.

Posee cierta actividad mineralocorticoide, sobre todo en el bovino y a grandes dosis. En dos o más veces más activo que la prednisolona en cuanto a sus efectos glucocorticoides.

Los animales medicados con este derivado fluorinado de la prednisolona aumentan de peso porque en ellos estimula el apetito.

En casos de cetosis en el ganado bovino se ha utilizado disminuyendo los niveles de glucosa

En terapia prolongada puede presentarse un edema con hiponatremia. Se debe tener cuidado al usarlo en animales tuberculosos. En preñados inicia el trabajo de parto, puede ser causante de abortos tempranos.

Útil en dermatosis, inflamación muscular, estados alérgicos, en problemas respiratorios (garrotillo)

Aplicable por vía parenteral.

DOSIS: ovinos: 20 a 40 mg/diario por vía intramuscular.

EQUINOS: 1.25 a 2.5 mg dosis única IM o IV, (0.1 mg/kg) dosis única IV o IM

Intra articular 5 a 10 mg.

PERROS Y GATOS: 0.15 a 0.3 mg/kg C 12 a 25 js PO, IV, IM.

BOVINOS 1.23 a 5 mg dosis única IV o IM.

### **FLURANDRENÓLIDO**

Es un potente glucocorticoide de acción típica muy elevada; sin embargo su capacidad de acción generalizada es muy pequeña debido a que se destruye con gran rapidez en el hígado. Su uso está limitado a problemas de la piel.

En apósitos se usa para tratar las afecciones de la piel como dermatitis, psoriasis y neurodermatitis crónica. Es muy poco usual observar efectos colaterales por lo que se combina con antibióticos de acción local como la neomicina, bacitracina y otros, con el fin de evitar infecciones características de invasión secundaria durante los procesos inflamatorios.

### **MEPREDNISONA**

Glucocorticoide que tiene todas las acciones y efectos adversos característicos de los glucocorticoides. Muestra ligera acción mineralocorticoide.

### **METILPREDNISOLONA**

Es un medicamento que posee acciones y efectos típicos de los glucocorticoides; sin embargo induce una considerable retención de sodio y agua. Posee una acción mineralo-corticoide bastante débil.

Su vida media biológica es de tres a cuatro horas en el hombre.

### **ACETATO DE METILPREDNISOLONA**

Es un medicamento que en el organismo se convierte en metilprednisolona; no obstante, el hecho de fabricar la sal acetato intenta darle un empleo de acción típica. Se administra por vía intraarticular o tópica. Entre sus usos típicos se observa una serie de reacciones adversas, se combina con antibióticos para aplicación tópica.

### **SUCCINATO SODICO DE METILPREDNISOLONA**

Su acción es similar a la de la metilprednisolona y su solubilidad lo hace ventajoso para administración parenteral o intraarticular cuando se desea una acción rápida intensa. Por vía general sistémica sólo se indica en tratamientos de corta duración.

### **ACETATO DE PREDNISOLONA**

Es un medicamento con acción glucocorticoide y casi sin efectos mineralocorticoides colaterales, aunque puede provocar edema y más raramente hipertensión. Es 10 veces más poderoso que la cortisona, pero esta potencia no le da ventaja sobre el medicamento original. Los pacientes medicados con este compuesto presentan incremento del apetito y ganancia de peso. Son moderados los efectos catabólicos como la depresión de proteínas y la osteoporosis.

### **PREDNISOLONA**

glucocorticoide sintético de acción intermedia con actividad antiinflamatoria cinco veces mayor que la cortisona y con moderado efecto mineralocorticoide. Sus efectos se producen en las células blanco por interacción con un receptor intracelular específico; este complejo es translocado al núcleo, donde se une al DNA y estimula la transcripción del RNAm que codifica la síntesis proteínica, o de enzimas específicas, a las que se deben sus efectos. A través de la síntesis de macrocortina, inhibe la actividad de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y, por consiguiente, disminuye la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares, cuya acción impide la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. De igual manera que otros corticosteroides, también inhibe la emigración de los neutrófilos a las áreas de inflamación, la permeabilidad capilar, el edema y la acumulación de mastocitos asociada a la liberación de histamina. Por otro lado, bloquea la síntesis de anticuerpos y produce otra serie de efectos propios de este tipo de fármacos: inducción de la gluconeogénesis, aumento de la glucemia, secreción de glucagon, incremento de la

resistencia a la insulina, elevación de la lipólisis y movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo. Reduce la absorción de calcio y aumenta su excreción renal. La prednisona se absorbe rápido y casi por completo después de administración oral. Se metaboliza principalmente en el hígado, donde se forma su metabolito activo, la prednisolona, el cual se metaboliza y elimina en la orina. Su vida media de eliminación es de 2.5 a 3.5 h.

En caballos útil en la enfermedad pulmonar crónica obstructiva, en problemas musculares, y en otras causas inflamatorias.

En bovinos se ha utilizado para el tratamiento de la cetosis. En perros combinada con trimeprazine para el tratamiento del prurito.

#### DÓSIS

PERROS: Como anti inflamatorio 0.5 hasta 1 mg/kg C 12-24 hs IV, IM PO en dosis inicial seguida de dosis cada 48 hs en dosis de 0.3 – 0.5 mg/kg.

Para efectos inmunosupresores 2.2 – 6.6 mg/kg/día IV, IM, PO en dosis inicial, seguida de 1 – 4 mg C48hs.

En problemas neurológicos se inicia con 2 mg/kg C12 hs PO por 2 días, seguido de 1 mg/kg y continuando con 0.5 mg/kg cada tercer día.

En terapia de reemplazo 0.2 – 0.3 mg/jg/día PO.

En terapia de cancer 40 mg/m<sup>2</sup> C24 hs por 7 días, seguido de 20 mg/m<sup>2</sup> cada tercer día.

FELINOS: Se usa la misma posología que en perros, pero en ocasiones se requiere el doble de dosis.

EQUINOS: en sal acetato 100 – 200 mg dosis total. En pastillas 0.5 – 1 mg/kg C12 – 24 hs PO, disminuyendo la dosis en tratamientos prolongados.

BOVINOS: 100 – 200 mg dosis única, evitar medicar a animales preñados.

### **ACETATO DE PREDNISOLONA**

Es un medicamento que irrita muy poco a los tejidos, por lo cual se indica para aplicación intramuscular e inyección local. El hecho de presentar un Ester en su molécula también permite prolongar su absorción. Se usa en particular en aquellos casos donde no se puede administrar la prednisolona por vía oral. No se presentan contraindicaciones para sustituir la sal acetato por la prednisolona oral en caso alguno.

### **FOSFATO SODICO DE PREDNISOLONA**

Es una forma soluble de prednisolona. Se emplea por vía parenteral en las situaciones de emergencia cuando se requiere la acción glucocorticoide inmediata. Cuando se administra por vía intramuscular se absorbe inmediatamente; es muy poco usual la vía intravenosa. La alta solubilidad del medicamento le permite ser administrado por vía intrasinovial cuando se trata de medicar artritis y bursitis y en los casos en que se requiere la acción rápida de este medicamento. También se utiliza para tratar quistes inflamatorios e inflamaciones de tejidos blandos. Se emplea asimismo en el tratamiento local de ciertas enfermedades de tipo inflamatorio del ojo, y en inflamaciones de la piel como dermatitis, mordeduras y quemaduras.

### **SUCCINATO SODICO DE PREDNISOLONA**

Es una forma soluble de prednisolona y en consecuencia es ideal para la inyección parenteral en aquellos casos en que se desea realizar un control rápido sobre afecciones que respondan a los

glucocorticoides. También se utiliza para inyección en las articulaciones y en las lesiones de los tejidos blandos.

### **TEBUTATO DE PREDNISOLONA**

Este medicamento se transforma en prednisolona, y su uso actual se limita a inyección local en las articulaciones inflamadas, tendones inflamados, bolsas sinoviales inflamadas y lesiones de tejidos blandos. Presenta poca solubilidad y puede ser un medicamento repositorio. Su efecto se inicia uno a dos días después de la inyección, y su duración llega a prolongarse por dos a tres semanas. En el sitio de la inyección se presenta cierto grado de malestar.

### **PREDNISONA**

Es un derivado deshidrogenado de la cortisona con acción, uso y efectos secundarios típicos de los glucocorticoides. Su efecto se le atribuye a la prednisolona, porque después de administrarla se transforma en prednisolona, sobre todo en los perros. En caballos y gatos los niveles de prednisolona son bajos, atribuible a absorción deficiente o a deficiencia en la conversión a prednisolona. Tiene una potencia tres a cinco veces mayor que la del cortisol, pero presenta menor actividad mineralocorticoide. Es posible observar retención de sodio y depleción de potasio. No se utiliza sólo en la terapia de reemplazo en la deficiencia suprarrenal. La prednisona es el glucocorticoide indicado en la quimioterapia, siempre combinado con otros medicamentos. Poco o nada efectivo en caballos. Utilizada para problemas inflamatorios y en enfermedades mediadas por razones de inmunidad.

GATOS: No recomendable, pero se pueden usar dosis elevadas

PERROS: Como anti inflamatorio 0.5 hasta 1 mg/kg C 12-24 hs IV, IM PO en dosis inicial seguida de dosis cada 48 hs en dosis de 0.3 – 0.5 mg/kg.

Para efectos inmunosupresores 2.2 – 6.6 mg/kg/día IV, IM, PO en dosis inicial, seguida de 1 – 4 mg C48hs.

En problemas neurológicos se inicia con 2 mg/kg C12 hs PO por 2 días, seguido de 1 mg/kg y continuando con 0.5 mg/kg cada tercer día.

En terapia de reemplazo 0.2 – 0.3 mg/jg/día PO.

En terapia de cancer 40 mg/m<sup>2</sup> C24 hs por 7 días, seguido de 20 mg/m<sup>2</sup> cada tercer día.

EQUINOS: en sal acetato 100 – 400 mg dosis total.

### **TRIAMICINOLONA**

Medicamento glucocorticoide de potencia siete a 13 veces mayor que la del cortisol.

Se ha dicho que en dosis terapéuticas la triamcinolona no produce efectos mineralocorticoides. Sin embargo se puede producir diuresis sódica, así como un equilibrio negativo de sodio, con pérdida de peso en la mayoría de los pacientes, lo cual se acompaña de dolor de cabeza, mareos y fatiga. Se puede observar en algunos pacientes retención de sodio con incremento de peso, cara de luna, etc.

Casi cada efecto colateral observado con el cortisol también se ha observado con la triamcinolona, pero su frecuencia es menor; sin embargo no incrementa el apetito y por este hecho se diferencia de otros glucocorticoides. Por vía oral, una mayor cantidad de triamcinolona sobrevive al primer paso por el hígado, lo que permite predecir sus niveles sanguíneos. La vida media biológica de este medicamento en el hombre es de unas cinco horas.

Se presenta edema en aquellos animales, medicados con triamcinolona, que están padeciendo algún trastorno renal. Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoide, problemas alérgicos, asma bronquial, dermatosis, psoriasis, rinitis vasomotora, enfisema pulmonar, bursitis, fibrositis, tendinitis, miositis, etc.

En caballos para el tratamiento de la enfermedad respiratoria recurrente (RAO) y en artritis para inyección intra articular

No se administrar en animales que padezcan tuberculosis, diabetes sacarina, osteoporosis, operaciones recientes del tubo digestivo, diverticulitis y tromboflebitis.

Se evitar su administración local (tópica) en aquellos pacientes que sufran infecciones de la piel por tuberculosis, hongos y virus.

### **DOSIS**

Perro: 0.1-0.2 mg/kg oral, intramuscular o subcutánea. En sal acetinado, 01. – 02 mg/kg IM o SC/ cada 7 a 10 días.

Gato: 0.1-0.2 mg/kg oral, intramuscular o subcutánea.

Caballo: 12 mg intramuscular o subcutánea.

Vaca: 12 mg intramuscular o subcutánea. Con dexametasona para inducir el parto.

Intraarticular

Perro y gato: 1-3 mg, con repetición a los 3 días si es necesario.

Caballo y vaca: 6-30 mg, con repetición a los 3 o 4 días si es necesario.

### **ACETONIDO DE TRIAMCINOLONA**

Medicamento de mayor coeficiente de distribución lípido-agua que la triamcinolona base, y en consecuencia indicado para uso tópico.

### **DIACETATO DE TRIAMCINOLONA**

Medicamento corticoide ligeramente soluble, de tal manera que al inyectarlo provoca un efecto más o menos rápido, pero con una duración más prolongada que la de cualquiera de las preparaciones solubles. También posee un sabor más agradable y en consecuencia se administra en preparaciones orales líquidas.

### **EXACETONIDO DE TRIAMCINOLONA**

Medicamento que se convierte gradualmente en triamcinolona, por lo cual presenta la misma acción, potencia y efectos colaterales. En la actualidad, se emplea en inyección directa en las articulaciones inflamadas y en las lesiones de los tejidos blandos. Es insoluble y por ende puede administrarse.

En el cuadro 8-2 se observa en casos de deficiencia la potencia de los diferentes glucocorticoides en relación con el cortisol. También se mencionan las dosis.

### **FENILBUTAZONA** (Véase también medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central).

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas a nivel de COX-1 y COX-2. COX-1 responsable del funcionamiento del tracto gastrointestinal, de la función renal, de la función plaquetaria y otras funciones, la COX-2 es la mediadora del dolor de la inflamación y de la fiebre.

Es un ácido enólico relacionado químicamente con la aminopirina, el antipirene y la oxifenbutazona. Se absorbe rápido y su concentración máxima se alcanza en dos a tres horas. Se elimina por vía renal en forma de glucuróidos

**USOS CLÍNICOS:** En el sistema musculo esquelético para tratamiento de dolor o de inflamación, casi en forma exclusiva para la administración en caballos, aunque se puede utilizar en perros y en rumiantes. En vacas es un buen medicamento porque su intervalo entre administraciones es muy largo pero sus tiempos de retiro son asimismo muy prolongados, hasta tres semanas.

### **FARMACOCINÉTICA DE FENILBUTAZONA**

En caballos su eliminación depende de la dosis:

En dosis de 4.4 mg/kg T<sub>1/2</sub>=3.5 hs, a 17.8 mg/kg T<sub>1/2</sub>=6 hs

Potrillos T<sub>1/2</sub> más prolongada. Se sugiere el uso de dosis menos frecuentes. En el caso del feto este se encuentra bajo cierto riesgo cuando la yegua es medicada con fenibutazona, debido a que atraviesa con facilidad la barrera placentaria.

Vacas: Vida media muy prolongada 35 a 65 días. Dosis inicial 10 – 20 mg/kg. Dosis de mantenimiento 2.5 – 5 mg/kg. Intervalo de 24 – 48 horas.

En equinos se considera que es el mejor tratamiento en función de costo beneficio para el tratamiento de la osteoartritis. En caballos se usa para problemas de dolor músculo esquelético con inflamación, artritis, lesiones de tejidos blandos y en lesiones de competencia. Su efecto tiene una duración de hasta 24 horas.

### **DOSIS**

**EQUINOS:** 4.4 hasta 8.8 mg/kg/día es decir de 2 g hasta 4 g por caballo. Cada 12 hs por los primeros 2 a 3 días y una dosificación final de 2.2 mg/kg C12 hs, cuidar de no dosificar por mas de 48 a 96 hs. La vía de administración es la intravenosa porque la IM muy irritante.

**BOVINOS:** 17 a 25 mg/kg inicial y 2.5 mg/kg C24 hs ó 10 a 14 mg/kg C48 hs PO ó IV. NO USAR EN VAQUILLAS MENORES DE 20 MESES.

**PORCINOS:** 4 mg/jg C24 hs IV.

### **RETIRO**

**PORCINOS 15 DIAS, VACA DE CARNE 40 A 50 DÍAS, EN ADMINISTRACIÓN IM 55 DÍAS**

### **USO DE LOS CORTICOIDES EN LA INDUCCION DEL PARTO EN LA VACA**

En la actualidad se sabe que la maduración del sistema hipofisario adrenal en el feto es el disparador directo del inicio del parto en la oveja. En la vaca se ha demostrado un aumento 6 a 8 veces mayor en los niveles de corticoides fetales durante la última semana del período de gestación, lo cual es muy similar a lo que sucede en la oveja.

La administración de corticoides sintéticos, como la dexametasona y la betametasona, a una vaca preñada, produce o induce el parto de una manera muy eficaz, siempre y cuando el animal tenga más de 255 días de preñes. Parece que los corticoides atraviesan la barrera placentaria e inhiben la producción de progesterona en la placenta, al mismo tiempo que aceleran la síntesis de estrógenos. El efecto de los corticoides ser mayor mientras mayor sea la cantidad que de ellos puedan atravesar la barrera materna. En la oveja los corticoides no logran atravesar la barrera placentaria sino hasta una semana antes del parto, y en la vaca el paso de estos esteroides es observable hasta un mes antes de la fecha del parto.<sup>1,18,22</sup>

El uso de los corticoides como inductores del parto es ya un hito comercial bien aprovechado.

Una de las ventajas que los corticoides muestran en el control del momento del parto consiste en prevenir partos tardíos y mantener a las vacas dentro del patrón general de gestación, y el manejo de todo el hato.

También se utiliza para asegurar la viabilidad del recién nacido, ya sea por ser éste de gran valor o para reducir mortalidad perinatal. Es indudable que su uso es inminente en aquellos casos en



que las vacas de raza pequeña han sido preñadas por toros de raza grande, y existe por tanto la necesidad de controlar el tamaño del producto.

Los corticoides utilizados en la inducción del parto son de dos tipos, los cuales poseen ventajas y desventajas. Se presentan en forma de ésteres de acción rápida como alcoholes o ésteres solubles o de acción lenta en suspensión o como ésteres insolubles. La respuesta de los de acción rápida se observa con el inicio del parto unos dos días después de administrados, y con el medicamento de acción lenta, el parto se inicia sino hasta dos semanas después de su administración.

Es común observar que las membranas fetales son retenidas sin afectar al producto en aquellas vacas que recibieron el medicamento de acción rápida. Se ha tratado de solucionar este efecto con la administración de progesterona y estradiol 17 $\alpha$  a la vez.

Los resultados con estos tratamientos son vagos y parece que la administración conjunta de estradiol 17 $\alpha$  tiene algo de bueno. Por otro lado existen informes de casos de muerte de productos por el uso de corticoides de acción lenta o prolongada, y la vaca parece salir de este problema en buen estado de salud y con sus características de fecundidad y producción lechera normales.

De la vaca puede decirse que si se acorta el intervalo entre la administración del corticoide y el inicio del parto, disminuyen los problemas de retención placentaria.

De la oveja y la cabra no se tienen noticias de efectos de retención placentaria después de inducirles el parto con corticoides. Esto evidencia que las vacas difieren de la oveja y la cabra en cuanto a su sensibilidad a los corticoides.

Se puede afirmar que los corticoides son más eficaces que las prostaglandinas en la inducción del parto en la vaca.

El efecto de los corticosteroides sobre la inducción del parto en diferentes especies se resume como sigue:

**Vacas:** La inyección de 20 mg de dexametasona o 10 mg de flumetasona durante las últimas dos o tres semanas de gestación induce el parto en 36 a 60 horas, y las vacas dan a luz productos sanos. Obsérvese con cuidado a la parturienta por las posibilidades de retención placentaria.

**Ovejas:** Inyéctese a la borrega después de los 130 días de preñes y la inducción del parto será eficaz. En esta especie la retención placentaria no es usual.<sup>17,21</sup>

**Yegua:** En esta especie no se recomienda el uso de glucocorticoides para la inducción del parto, porque no se induce con facilidad, y si se produce, los recién nacidos presentan poca vitalidad. También pueden provocar distocia.

## **INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE ACTH Y ANTAGONISTAS A LOS CORTICOSTEROIDES**

Cuando existe una sobreproducción de cortisol por causa de adenomas corticotropos que producen cantidades excesivas de ACTH, en la enfermedad de Cushing; o tumores adrenocorticales, hiperplasias adrenales con sobreproducción de corticoides.

La utilidad de los medicamentos que inhiben la acción de la ACTH y de la esteroidogénesis de la corteza adrenal, es cuando se debe implementar su uso. Aunque tienen el riesgo de provocar una insuficiencia suprarrenal aguda. Y su uso está condicionado a un diagnóstico acertado y una dosificación cuidadosa, con un monitoreo constante.

Estos fármacos reducen los efectos de los corticosteroides secretados por la corteza adrenal, esto lo logran al interferir con los sistemas enzimáticos que intervienen en su síntesis, y también por competir con los receptores para los corticoides endógenos.

## **MITOTANO**

Muy parecido estructuralmente al DDT y al DDD, produciendo un efecto selectivo en las células de la corteza adrenal ya sea normales o con cancer, efecto que se ejerce a nivel de la zona fascicular y reticular de la corteza adrenal. Se indica cuando el problema es inoperable.

Se absorbe PO en un 40% y se almacena en el tejido graso, donde se desprende lentamente, lo que lo hace detectable por hasta 2 meses. En el organismo se convierte en un cloruro de acilo reactivo por los CYP (Citocromo P450) mitocondriales de la corteza adrenal, asimismo inhibe la enzima CYP11A encargada de escindir la cadena lateral del colesterol, obvio, reduciendo la síntesis de corticosteroides.

En perro con hiperplasia adrenal se recomienda en dosis de 50 mg/kg PO diario, hasta obtener el efecto deseado, y de ahí en adelante se administra una dosis cada dos semanas.

### **INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE ACTH PASIREÓTIDO**

Inhibe la secreción de ACTH lo que disminuye los niveles circulantes de cortisol, se indica con tumor de la hipófisis que producen ACTH (usado en casos de acromegalia). Es un análogo de la somatostatina agonista de receptores 5 de somatostatina

### **CABERGOLINA**

Agonista del receptor  $D_2$  de efecto prolongado, se indica en casos de hiperprolactinemia; asimismo inhibe la secreción de ACTH proveniente de tumores corticotrofos con receptores  $D_2$

### **FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGÉNESIS KETOCONAZOL**

Inhibe la producción de esteroides de origen cortico adrenal y gonadal, al inhibir a la  $17\alpha$  hidrolasa y en dosis elevadas inhibe a la  $17\alpha$  Hidrolasa 11A, acción que bloquea la formación de esteroides en todos los sitios de producción primaria, en humanos se usan dosis de hasta 1,200g/día

### **METIRAPONA**

Inhibidor de la conversión del 11-desoxicortisol para convertirse en cortisol, la producción de cortisol disminuye. Se indica cuando los niveles de cortisol son muy elevados por causa de tumores cortico adrenal.

### **ETOMIDATO**

Es un sedante anestésico, pero inhibe la secreción de cortisol en pequeñas dosis, sub hipnóticas inhibiendo a la  $17\alpha$  Hidrolasa 11B1. Se indica para el control rápido de niveles altos de cortisol aplicandolo por vía parenteral. En humanos se usan 0.03 mg/kg IV seguido de 0,1 hasta 0.3 mg/kg en venoclisis.

### **FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE GLUCOCORTICOIDES**

#### **MIFEPRISTONA**

Interfiere con el receptor de progesterona, en dosis altas inhibe los receptores para glucocorticoides rompiendo el ciclo de retroalimentación negativa del eje HPA con un aumento en los niveles de ACTH y cortisol

**ESPIRONOLACTONA**

Con su derivado canrenona son inhibidores reversibles de la acción de la aldosterona en el receptor para mineralo corticoides

**AMILORIDA**

Antagoniza la acción de la aldosterona actuando de manera directa sobre los canales de sodio apicales de las células renales.

**DOMOSO (DIMETIL SULFOXIDO DE METILO) (DMSO)**

Fármaco milagroso con infinidad de aplicaciones terapéuticas que se debe usar con precaución. Sustancia anfipática ideal para disolver moléculas polares y no polares, se disuelve en agua con facilidad, se usa en procesos de criopreservación. Se considera no tóxico en concentraciones menores del 10% (v/v).

Se utiliza como anti inflamatorio y tiene la cualidad de devorar los radicales libres de oxígeno, se menciona su uso en problemas inflamatorios lesiones agudas del músculo esquelético, en procesos inflamatorios y traumáticos del Sistema Nervioso Central (SNC).

Inhibe la migración de los glóbulos blancos, la producción de anticuerpos y la proliferación de los fibroblastos.

Su efecto analgésico se considera que es parecido al efecto de los analgésicos narcóticos, la acción analgésica de DMSO se ha reportado útil en desordenes músculo esqueléticos agudos y crónicos y en dolor pos operatorio. Pero no tiene que ver con receptores opiáceos.

Inhibe o estimula la función de enzimas, vasodilatación por histamina, agregación plaquetaria, además de ejercer efectos contra hongos, bacterias y RNA y DNA virus. Protege contra la radiación. Cuando se premedica con DMSO, restaura y aumenta la sensibilidad a los antibióticos en bacterias resistentes, efecto muy estudiable.

Por su propiedad hidrofílica, a nivel tubular los niveles de agua los aumenta, lo que produce una diuresis considerable.

Después de su aplicación en la piel, se absorbe rápido y llega a todos los tejidos, este efecto se postula que se debe a su capacidad de realizar intercambios hacia dentro y fuera de la célula, al través de membrana celular. Penetra las membranas mucosas y las membranas de las células y organelos celulares sin dañarlos. No atraviesa el esmalte dental y la queratina.

DMSO funciona como vehículo de muchos fármacos.

El DMSO se metaboliza en parte en el hígado por enzimas microsomales. Su principal vía de excreción es vía renal. Por vía aérea se excreta el dimetilsulfóxido, lo que explica el olor en la respiración, efecto presente cualquiera que sea la vía de administración del DMSO.

**USOS**

**EQUINOS:** en aplicación local para nflamaciones agudas por traumas- En casos de otitis se puede emplear. En Habronemiasis cutanea, En anestesia se usa con otros anestésicos, en cirugias pos cólico mejora la microcirculación en los intestinos intervenidos mejorando la cicatrización y ejerciendo un efecto analgésico. Como diurético IV es efectivo, permitiendo la excreción de toxinas, como las de la cantaridina. En pequeñas dosis en casos de calambres musculares después de ejercicios extremos. En problemas respiratorios disminuye la inflamación ya livia el edema sacando líquidos de los pulmones.

**GATOS:** En casos de obstrucción urinaria en gatos.

**PERROS:** Dermatitis por lamerse en forma excesiva.

En intoxicaciones por etilenglicol es útil porque inhibe a la dehidrogenasa alcohólica

### **ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs)**

Las enzimas inhibidas por los AINEs son las COX, estas existen en dos isoformas: COX-1 y COX-2. La COX-1 es la responsable primaria de la síntesis de las prostaglandinas importantes para el mantenimiento saludable del tracto intestinal, de la función renal, de la agregación plaquetaria y otras funciones fisiológicas.

La COX-2 es inducida y responsable de síntesis de prostaglandinas, como mediadoras importantes del dolor, la inflamación, y de la fiebre.

Aunque se traslapan en sus funciones entre ellas, esta información es importante cuando se hace uso de los AINEs en diferentes padecimientos de los animales, el uso de los AINEs debe depender de diagnósticos clínicos correctos con la dosificación adecuada.

Enseguida veamos un listado de los que tienen una vida media corta y de vida media larga

#### **VIDA MEDIA CORTA**

aspirina

diclofenac

etodolac

flufenámico

ibuprofen

indometacina

ketoprofen

tolmetina

#### **VIDA MEDIA LARGA**

difunisal

naproxeno

nabumetona

fenibutazona

sulindac

tenoxicam

piroxicam

oxaprozin

### **SULINDAC**

Es un derivado indeno sulfonico que está químicamente relacionado con la indometacina. El sulindac es un pro medicamento, porque es biológicamente inactivo. Pero se vuelve activo al oxidarse y transformarse en un sulfito, este se cree que es el metabolito activo. Un 95% del sulindac y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas, el sulfito activo alcanza su máxima concentración dos horas después de su administración. La vida media del sulfito es de 16 horas porque sufre un ciclo entero hepático muy activo, esto permite mayor efecto del medicamento con dos dosis al día. Un 50% del sulindac es excretado por vía renal, en forma libre o conjugado con glucurónidos.

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandina.

Usos terapéuticos

Se recomienda al igual que la indometacina en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, bursitis y tendinitis.

Efectos secundarios

Puede dar lugar a náuseas y dolor epigástrico, recientemente se ha informado de que el sulindac se ha relacionado con una complicación rara de litiasis renal.

## Dosis

En humanos la dosis de 200 mg dos veces al día por una semana.

## TOLMETIN

Es un ácido pirrolealcanoide, se absorbe rápido por vía oral, con niveles máximos en 30 a 60 minutos. Su vida media en el hombre es de 1 a 2 horas, con una fase declinante mas lenta de 5 horas. Se une casi en 100% a las proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal.

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Es mas poderoso que la aspirina pero menos que la indometacina. Entre sus efectos secundarios produce nausea, dolor abdominal, diarrea, vómito y dispepsia. Produce algunos efectos nerviosos incluyendo dolor de cabeza y mareos.

### Usos terapéuticos

Se recomienda en la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante. No se recomienda en la artritis gotosa y en otras afecciones músculo esqueléticos.

## DICLOFENACO

Inhibidor no específico de las ciclo oxigenasas COX-1 y COX2, con cierto efecto sobre la ciclooxigenasa (COX-1) y la lipooxigenasa (COX-2), disminuyendo la formación de prostaglandinas asociadas con el dolor, hiperpirexia y con la inflamación. En humanos ha sido beneficioso en la terapia de la migraña.

Se absorbe rápido pero al pasar por el hígado es rápidamente metabolizado, de tal manera que solo un 50 a 60% llega a la circulación sistémica. La máxima concentración plasmática se alcanza en 2 a 3 horas. Su vida media es de 2 horas y se une casi en su totalidad a las proteínas plasmáticas. Se distribuye en todo el organismo, pasando las membranas sinoviales y llega hasta el líquido articular en un promedio de 4 horas, logrando concentraciones superiores a las del plasma con una duración de hasta 24 horas. Se excreta por hígado y riñón.

En caballos administrada tópica en crema liposomica al 1%, se absorbe localmente.

Se recomienda en la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante. Además se le recomienda en condiciones no reumáticas como analgésico en la dismenorrea, en los cólicos renales y biliares, la cirugía oral y en el dolor de espalda baja de origen músculo esquelético.

En equinos en aplicación tópica se utiliza para el control de la inflamación asociada con osteoartritis en la articulaciones tarsal, carpal, metacarpal falangeana, meta tarso falangeana y en la interfalangeana, la crema de diclofenaco se embarra en un listón de 10 cms de ancho, y se venda la articulación dos veces al día por diez días. La crema se aplica en la articulación afectada y se restriega hasta que el producto desaparesca del pelo, es recomendable usar guantes.

## ETODOLACO

Este es un NSAID muy específico por la COX-2 y con muy pocos efectos secundarios. Su eficacia comparada con la del carprofen todavía no está muy documentada.

La dosis oral para perros es de 10 a 15 mg/kg cada 24 horas

## KETOROLACO

Este medicamento se discutió en el capítulo de anestesia.

## IBUPROFEN

Es un derivado del ácido propionico inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, también se acumula en el líquido sinovial y persiste por mucho tiempo después de que desaparece del plasma. Es muy efectivo para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y de la

osteoartritis. También como analgésico en el tratamiento del dolor muscular. Muy efectivo en la dismenorrea primaria porque disminuye los niveles de prostaglandina y inhibe las contracciones uterinas.

### **NAPROXEN**

Es uno de los mas poderosos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas entre los derivados del ácido propionico, es 10 a 20 veces mas potente que la aspirina. Posee dos características únicas utilizadas en la terapia antiinflamatoria. La primera es su vida media prolongada que permite dosificarlo dos veces al día. La segunda es que el naproxeno posee propiedades inhibitorias poderosas sobre la migración de los leucocitos, lo que explica el porque, de su éxito en el tratamiento de la artritis gotosa.

#### **Usos terapéuticos**

El naproxen es muy efectivo en el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis juvenil, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, la tendinitis aguda, la bursitis, la artritis gotosa aguda y como analgésico es muy efectivo en la dismenorrea.

**Usos clínicos:** En forma ocasional se recomienda para el dolor y la inflamación en perros. Pero con el nuevo carprofen el etodolac que son mejores ya no se recomienda.

<b>Cinética:</b>	T1/2
Caballos	= 4 - 5 hours
Perro	= 74 hours

### **FENOPROFEN**

Antiinflamatorio, antipirético, analgésico no esteroide (AINE, NSAID que se usa en el tratamiento del dolor leve o moderado, la osteoartritis, o la artritis reumatoide. inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa

Con efectos farmacológicos parecidos a los anteriores derivados del ácido propionico.

Efectivo como analgésico después del parto y del dolor dental a asimismo del dolor posoperatorio. Se absorbe bien por vía oral

### **KETOPROFEN**

Inhibe a la ciclo oxigenasa impidiendo la formación de precursores de las prostaglandinas Anti inflamatorio, antipirético y analgésico con eficacia similar a la pentazocina y a la petidina, sobre todo para el control del dolor posoperatorio, y con efectos muy similares al piroxicam, diclofenaco, ibuprofenoy naproxeno para paliar el dolor generado por la artritis reumatoide.

Se utiliza en caballos, bovinos, perros y gatos, con buena absorción PO, uniéndose a las proteínas plasmáticas en 99% y se metaboliza en el hígado. La presencia de alimento o leche inhibe su absorción PO,.

En caballos la AUC es muy similar cuando se administra por vía IM ó IV. Se difunde hacia el líquido sinovial con un pico de concentración a las dos horas y una duración de 12 horas, tiene una T1/2 en caballos de 1.5 horas

En caballos es menos tóxico que el flunixin y la fenilbutazona

Además de inhibir la síntesis de prostaglandinas también inhibe la producción de leucotrienos, posee actividad antibradikinina y acción estabilizante de la membrana lisosoma.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Administración con aminoglicosidos aumenta el riesgo de neurotoxicidad

Con anticoagulantes aumenta el riesgo de sangrado

Con aspirina, los niveles de ketoprofen disminuyen y aumenta el riesgo de problemas en el GI, efectos similares cuando se administra con corticosteroides y bifosfonatos (alendronato).

Con ciclosporina aumenta el riesgo de neurotoxicidad.

Con fluconazole puede aumentar los niveles de ketoprofen.

Con furosemida el ketoprofen puede reducir los efectos salureticos y diureticos de la furosemida

Con metotrexato se puede desarrollar una neurotoxicidad muy exagerada

Con probenecid puede aumentar de manera significativa los niveles séricos y la vida media de ketoprofen.

Con medicamentos que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, el ketoprofen las puede desplazar, y se debe usar con cuidado.

Puede producir niveles inadecuados de glucosa, bilirubina y fierro.

#### DOSIS

PERROS Para efecto anti inflamatorio y analgésico 2 mg/kg IV, para dolor posoperatorio 1-2 mg/kg IV, SC. una dosis diaria por 3 días.

GATOS: Como analgésico anti inflamatorio 2 mg/kg IV una dosis, no medicar mas de 5 días

EQUINOS: 2.2 mg/kg Ivana dosis diaria por hasta 5 d'ñias, y en laminitas dolorosa IDEM

BOVINOS: 3 mg/kg IV ó IM profunda una dosis diaria por 3 días, Tiempo de retiro en carne 3 días, en leche 4 días

PORCINOS: 3 mg/kg IM una dosis diaria 3 dias, tiempo de retiro 3 días

#### FLURBIPROFEN

Se recomienda para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide y de la osteoartritis.

#### CARPROFEN

Anti inflamatorio, antipirético y analgésico, inhibe a la bradiginina.

Para dolor pos operatorio se ha usado en humanos con mejor resultado que con la pentazocina y la petidina, asimismo en el control del dolor relacionado con la artritis reumatoide

Inhibe la síntesis de prostaglandinas, con propiedades analgésicas y anti inflamatorias

Es mas poderos que la aspirina y que la fenilbutazona, pero su capacidad para inducir la presencia de ulceras gástricas es menor. Tiene una eficacia muy buena para el tratamiento de la osteoartritis y los efectos secundarios que produce son muy poco severos. En informes recientes se le ha asociado con hepato toxicidad aguda en unos pocos casos clínicos.

**Usos clínicos:** En osteoartritis en perros, y la solución inyectable en dosis únicas para inducir analgesia pos operatoria en gatos. T<sub>1/2</sub> ~ 12 hrs en perro; la vía de excreción es primariamente biliar. La dosis oral en perros es de 2 mg/kg cada 12 horas.

En vacas con mastitis por E. Coli reduce el proceso inflamatorio en dosis IV de 0.7 mg/kg

En perros es útil para controlar el dolor pos operatorio y fiebre, se administra a razón de 2 mg/kg como dosis inicial y 1 mg/kg por cinco días.

En gatos después de la histerectomia en dosis de 2 mg/kg supera en efectividad a buprenorfinay petidina

## **ÁCIDOS FENAMICOS**

### **ÁCIDO FLUFENÁMICO**

medicamento antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenámico o [fenamato](#),<sup>1</sup> indicado como **analgésico**, **antiinflamatorio** y **antipirético**

### **ÁCIDO MEFENAMICO**

medicamento antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenámico o [fenamato](#),<sup>1</sup> indicado para el **tratamiento del dolor** leve o moderado, tiene efecto antipirético leve. Inhibe la síntesis de prostaglandinas

## **MECLOFENAMATO**

Estos son derivados del ácido N- fenil antranílico en los que se incluye al ácido mefenámico y al meclofenamate. Presentan una alta incidencia de efectos secundarios sobre el sistema gastrointestinal

## **ETOFENAMATO**

El etofenamato pertenece a la clase farmacológica de inhibidores de la ciclooxigenasa. Una buena relación entre la extensión de los inhibidores de la ciclooxigenasa in vitro y la actividad antiinflamatoria in vivo ha sido demostrada en modelos animales. En ensayos clínicos controlados, la eficacia antiflogística y analgésica del etofenamato ha sido demostrada en modelos animales. En ensayos clínicos controlados, la eficacia antiflogística y analgésica del etofenamato ha sido demostrada en desórdenes musculoesqueléticos agudos y crónicos, reumatismo del tejido blando, dolor postraumático y edema. La farmacocinética del etofenamato ha sido estudiada en varios animales y en el hombre. La absorción es alta y rápida (1 hora después, si es oral, 12 horas después, si es aplicación cutánea). El etofenamato es principalmente metabolizado a ácido flufenámico y ácidos hidroflufenámicos en forma libre y conjugada. Se encuentran elevados niveles de etofenamato intacto en tejido inflamado. Niveles plasmáticos de etofenamato y ácido flufenámico son inalterados en pacientes con daño en la función renal o hepática. La vida media de eliminación es aproximadamente 18 horas después de la aplicación cutánea y 1.6 horas después de la administración oral.



**ADEQUAN**

Sustancia semisintética, similar a los mucopolisacáridos fisiológicos que son los componentes básicos del cartílago, aprobado para su uso en equinos por la FDA.

El Adequan es una fórmula inyectable de Glicosaminoglican polisulfatada (PSGAG). Se extrae del cartílago traqueal bovino. Inhibe las enzimas que degradan el cartílago (diversas glicanohidrolasas y glicosidasas) y estimula la síntesis de proteoglicano y ácido hialurónico, incrementando así la viscosidad de la sinovia concentrándose en el cartílago.

En el perro se administra a razón de 4 mg/kg dos veces por semana hasta acumular un total de 8 inyecciones.

Se ha demostrado que una vez inyectado el preparado de PSGAG se encuentra presente en líquido sinovial. Sin embargo no se recomienda su administración intra articular. En cuanto a su mecanismo de acción, este no está bien definido, pero de manera primaria se observa que actúa inhibiendo la degradación enzimática del proteoglicano y del colágeno.

En caballos se recomienda en el tratamiento de cojeras por enfermedad articular aséptica degenerativa.

Se aplica una dosis (500 mg) y cada cuatro días se repite hasta completar cuatro tratamientos.

En perros para el tratamiento asociado de la artritis traumática, 4.4 mg/kg IM dosis a la semana continuando hasta cuatro semanas

**FLUNIXIN MEGLUMINA**

Un AINE Muy usado en caballos y rumiantes y poco en perros, con efectos analgésicos poderosos, Con una duración de hasta 30 hs.

En bovinos como coadyuvante de la mastitis endotoxémica y en problemas respiratorios en dosis de 2.2 mg/kg

En ovejas Pelibuey incrementa la duración del ciclo estral y de la fase lutea.

**Usos clínicos:** En caballos principalmente para analgesia profunda visceral y dolores músculo esqueléticos. Y en cólicos.. Pero se ha utilizado en perros y gatos

**Endotoxemia:** En su mayor parte en caballos, pero la dosis en este caso no está

Muy bien definida, se recomienda la dosis al día, dividida en cuatro dosis cada seis horas. Existe mención de la administración de una dosis al día

En perros en dosis de 1 mg/kg por 3 días/24 hs, se concentra en el exudado inflamatorio hasta 4 veces mas que en el plasma.

En porcinos se usa para la pirexia asociada a SRD.

En bovinos con BRD para el tratamiento de la pirexia junto con antibióticos, reduce la inflamación pulmonar.

En gatos y perros se usa poco en uno o dos tratamientos por los problemas GI que produce.

**DOSIS**

**EQUINOS:** 1.1 mg/kg q24 hs /5 días IV o IM. En potrillos con dosis bajas de 0.25 mg/kg inhiben la síntesis de prostaglandinas en los casos de septicemias. En caballos con cólico también se usa pero en dosis bajas de 0.25 mg/kg IV C48 hs. Por vía oral en pasta 1.1 mg/kg q24 hs y en gránulos 1.1 mg/kg /día. Limitar la terapia a tres días.

**BOVINOS** 1.1 hasta 2.2 mg/kg en aplicación lenta IV, una dosis diaria por hasta 3 días. En diarrea neonatal una dosis. Descorne, Diarreas de terneros; mastitis por coliformes la dosis recomendada es: 2.2 mg/kg de peso vivo, vía subcutánea, cada 24 horas por 3 días consecutivos, 2.2 mg/kg de peso vivo, vía endovenosa, una sola vez.

En cojeras, metritis puerperal, cirugía umbilical y castración la dosis a recomendar es 1 mg/kg de peso vivo, vía endovenosa, dos dosis con un intervalo de 12 horas

PORCINOS: 2.2 MG/KG una dosis IM

PERROS Y GATOS: 1.1 mg/kg UNA DOSIS IV, IM, SC MG/KG/día 3 días/semana PO

OVINOS 2.2 mg/kg

Tiempo de retiro en bovinos 4 días, 35 hs en lecheras. En aplicación IM o SC tiempo de retiro de 30 días para carne y 72 horas para leche. Si se administra oral en bovinos, el tiempo de retiro debe ser no menor de 8 días, y para leche 48 hs.

Tiempo de retiro en porcinos es de 12 días.

### **DIPIRONA (METAMIZOL) (NOVALGINA)(Derivados de pirazonas)**

De las Tionamidas (Propiltiouracilo, metimazol, carbimazol) medicamentos no esteroideos, inhiben a COX-3 a nivel de cerebro y médula espinal.

El metimazol es una pro droga, porque de manera espontánea se desdobla, después de la administración oral en derivados pirazona, el tiamazol. Anti inflamatorio se usa en caballos, bovinos, porcinos y como terapia coadyuvante en muchos procesos inflamatorios que afecta al sistema musculo esquelético y locomotor.

Se administra por vía intravenosa o intramuscular a intervalos de 8 horas. Se usa en perros y gatos

Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, asimismo se reporta que tiene propiedades anti espasmódicas que afectan al tracto gastrointestinal. Inhibe la síntesis de prostaglandinas. Su efecto analgésico es complejo inhibiendo a la ciclo oxigenasa-3 y activa al sistema opioidérgico y al canabinoide. Su efecto espasmolítico se asocia con la inhibición de la liberación de Ca<sup>2+</sup> intracelular debido a una reducción en la síntesis de inositol fosfato. Su toxicidad es baja al administrarse por vía oral o parenteral.

En caballos la vida media que se reporta es 4 a 5 horas.

Sus principales recomendaciones en Med Vet son orientadas al tratamiento sintomático de dolor, incluyendo el dolor por cólico, control del dolor en mastitis, MMA en porcinos, resfriado porcino, meteorismo y constipación intestinal en caballos. Pero es importante no usarlo en caballos con ileo paralítico.

En condiciones inflamatorias como las enfermedades reumáticas agudas y crónicas de los nervios, articulaciones y vainas tendinosas.

En gatos no se recomienda, solo como antitiroideo. Asimismo no se recomienda su uso en vacas en lactación.

El metimazole también produce un efecto espasmolítico en los músculos lisos.

Reduce el tono del ducto biliar común del Esfínter de Odi, de manera dosis dependiente, afectando también la motilidad del tracto urinario eferente y de la vesícula urinaria,

Tiene propiedades anti apoptótica, neuroprotectoras y anticonvulsivantes. Cuando se usa la hipotermia terapéutica ofrece una acción neuroprotectora de larga duración. En estudios experimentales retardó el daño neuronal en el Hipocampo, corteza y estriatum cerebrales, previniendo complicaciones en casos de eventos hipertérmicos secundarios y una protección excelente neuroprotectora en casos de isquemia cerebral. La hipotermia terapéutica disminuye la tasa metabólica en lesiones cerebrales anóxicas y en paros cardiacos, protege en procedimientos quirúrgicos cardiacos y intracraneales, empleándose con éxito en pacientes con lesiones de craneo controlando el aumento de la presión intracraneal. En gatos se usa para el tratamiento del hipertiroidismo. Se administra por vía oral o cutánea en forma de gel. En gatas lactando se recomienda que las crías se alimenten artificialmente.

Es útil para la prevención profiláctica de la neurotoxicidad del cisplatin en perros.

Dosis en gatos con hipertiroidismo 3 a 5 mg 3 veces al día por 2 a 3 semanas

Carbimazol 3 mg idem ó 5 mg dos dosis por 2 a 3 semanas

En problemas músculo esquelético y locomotor la dipirona se administra por vía IV o IM en caballos en dosis de 20 a 50 mg/kg; en bovinos 20 a 40 mg/kg, en porcinos 15 a 50 mg/kg, dosis que se puede repetir cada 8 horas

### **PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) TYLENOL**

Inhibidor de la ciclo oxigenasa-3 tiene efectos antipiréticos a nivel del sistema nervioso central.

Tiene efectos analgésicos y antipiréticos relacionados con la inhibición de la ciclo oxigenasa, uniéndose de manera reversible, con los receptores relacionados con la síntesis del ácido araquidónico y de las prostaglandinas. Como anti inflamatorio es de efecto reducido

Se absorbe rápido por la vía oral, su punto de máxima absorción es en el intestino delgado, asimismo se reporta que en vacas se absorbe rápido al través del rumen.

En porcinos es muy útil en los inicios de la fiebres por causas respiratorias y permite ayudar la acción antibacteriana para el tratamiento de brotes de infecciones al aparato respiratorio.

En gatos es tóxico dañando a los eritrocitos y al hígado porque no tienen suficiente glutatión hepático para metabolizarlo.

### **ISOFLUPREDONE ACETATE**

Es un corticosteroide sintético fluorinado.

Es un glucocorticoide potente inyectable para uso tópico u ótico, aplicable parenteral en equinos, bovinos y porcinos como anti inflamatorio o inmunosupresor.

Las posibilidades de provocar el parto son menores que el de la betametazona, pero es mejor no usarlo en preñados.

Puede producir efectos mineralocorticoides en equinos y bovinos, en algunos casos se ha observado una hipocalemia después de su aplicación.

Entre sus usos se encuentra para el tratamiento de la cetosis, para aliviar el dolor y cojeras asociadas con problemas músculo esqueléticas, para reacciones de hipersensibilidad; para terapia conjunta en casos de infecciones tóxicas, choque, terapia de soporte, en condiciones de estrés (quirúrgico), en distocias, en retención de placenta, condiciones oculares inflamatorias, mordidas de víbora y paresis parturienta

En caballos por vía parenteral para disminuir el proceso inflamatorio en casos de obstrucción de la vías aéreas (Heaves, RAO).

Se puede usar en pequeñas especies pero se recomienda utilizar otro tipo de anti inflamatorio.

Es hasta 17 veces mas fuerte que la hidrocortisona o cortisol, y su efecto glucocorticoide puede durar hasta 48 horas en bovinos, después de su administración

En animales jóvenes es preferible no usar ISOFLUPREDONE por posibilidades de interferir con su crecimiento.

#### **DOSIS**

Bovinos 10 a 20 mg dosis total IM, repetible cada 12 a 24 hs

Equinos 5 a 20 mg dosis total IM repetible como necesario.

Para inyección intrasinovial 5 a 20 mg dependiendo del tamaño de la cavidad articular.

Intra articular 4 a 20 mg tomando en cuenta que la duración de su efecto es corto.

En arcadas o silvantes (Heaves, RAO) 10 a 14 mg dosis total IM una dosis diaria, puede producir hipocalemia

Porcinos. 5 mg dosis total IM para 150 kg de peso.

Tiempo de retiro 7 días. En vaca lechera no tiene tiempo de retiro

### TEPOXALINA

Es un AINE inhibe la ciclo oxigenasa y de la 5 lipo oxigenasa produce efectos analgésicos y anti inflamatorios. En perros inhibe a los leucotrienos, lo que inhibe la formación de prostaglandinas y de lucotrienos.

Tepoxalina forma un metabolito activo despues de su administración en perros, gatos y caballos, el cual tiene una vida media de 13 hs. En perros administrado con el alimento aumenta su absorción. Disminuye la inflamación en animales con osteo arthritis,

Cuando se administra a gatos en dosis de 5 a 10 mg por tres días inhibe XOX 1 Y a 5.LOX, en ocasiones los gatos parecen borrachos despues de su administración.

En caballos (10 mg/kg dosis diaria/10 dias) en forma de pasta o polvo en el alimento. No recomendable parenteral por daño tisular. La tepoxalina se usa en caballos en casos de dolor muscular extremo, y en laminitis,

### NABUMETONA

Es un profármaco y su metabolito activo, 6-MNA, inhibe la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo la ciclo oxigenasa, sobre todo la COX-2.

Se absorbe bien por vía oral. Es menos gastro tóxico que el naproxen en humanos tiene una vida media de 24 hs

### MELOXICAM

El meloxicam es un AINE del grupo del oxicam (ácidos enólicos), que actúa preferentemente mediante la inhibición de la ciclooxigenasa inducible (COX2). Posee efectos antiinflamatorios, analgésicos, antiexudativos y antipiréticos. Se absorbe bien PO. Tiene una actividad prolongada en bóvidos, de hasta 72 horas. El 50 % de la dosis se elimina por la orina, mientras el resto se elimina por las heces. En perros tiene una vida media de 23 a 24 hs, en becerros  $t_{1/2}$  es de de 30 a 40 hs, enequinos de 8.5 horas con un rango de 5 a 14.5 horas, en fatos la  $t_{1/2}$  fue de 26 hs. Se une in extenso a las proteínas plasmáticas, absorbiendose muy vien PO en perros aún en presencia de comida. En equinos se absorbe en hata un 98%. En becerros rumiantes se absorbe en un 100% con una  $t_{1/2}$  de 20 a 43 hs.

En perros en dósis única en casos de osteoartritis y en dolor pos operatorio.

En gatos en solo una dósis para controlar el dolor quirurgico.

Recientemente se ha confirmado su eficacia como [anticonceptivo de emergencia](#)., podría reemplazar a otros [anticonceptivos de emergencia](#), como el [acetato de ulipristal](#), [lamifepristona](#) y el [levonorgestrel](#).

#### DOSIS

PERROS: 0.2 mg/kg dósis inicial PO, SC, IV, continuando con 0.1 mg/kg c 24 hs PO, SC, IV.

Se ha usado en aspersion oral transmucosa (bio equivalentes a la suspension oral) a razón de 0.1 mg/Kg directo a la boca del paciente.

GATOS: 0.05 mg/kg C 24 hs PO, reduciendo la dósis si necesita un tratamiento prolongado, caso en el cual la dósis recomendada es 0.03 mg/kg C 24 hs ó 0.05 mg/kg C 48 hs, continuando con 0,05 mg/kg C 72 hs PO,

En dósis única 0.15 mg/kg SC en casos agúdos, la FDA aprueba dósis única de hasta 0.3 mg/kg SC,

PORCINOS: 0.4 mg/kg C 24 hs IM, repetible a las 24 hs

BOVINOS: 0.5 mg/kg C 24 hs IV, IM, SC.

OVEJAS Y CABRAS: 1 mg/kg dosis única

EQUINOS: 0.6 mg/kg dosis única IV o PO. En potrillos menores de 7 semanas de edad 0.6 mg/kg C 12 hs porque lo eliminan rápido.

### PIROXICAM

Con propiedades anti inflamatorias, analgésicas y antipiréticas por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la formación de super oxidos. Puede afectar la función renal, daño al mucosa GI e inhibir la agregación plaquetaria.

Posee un efecto anti tumoral por su acción en el sistema inmune produciendo un efecto anti angiogenico, aumenta la actividad de la vinblastina cuando usada en perros con carcinoma celular transicional

Se absorbe bien por vía oral.

En perros tiene una bio disponibilidad de 100% con una vida de eliminación de 50 hs.

#### DOSIS

PERROS: En terapia adjunta de enfermedades neoplásicas 0.3 mg/kg PO una dosis diaria o cada tercer día. En rinitis idiopática limfoplasmocítica 0.3 mg/kg PO una dosis diaria.

GATOS: En carcinoma transicional celular y rinosinusitis crónica idiopática 0.3 mg/kg q 24-72 hs

EQUINOS: En enfermedades neoplásicas 80 mg PO (OJO con los cólicos)

### NEFOPAM (FENAZOCINA)

Analgésico de acción central, inhibe la resorción de la serotonina, dopamina y noradrenalina, no es opiáceo ni esteroide

Utilizado inicialmente como relajante muscular o antidepresivo. Derivado de la benzoxazocina y relacionado estructuralmente con la orfenadrina y la difenhidramina ha sido empleado en la prevención y el tratamiento del **temblor** o los **escalofríos**, como relajante muscular y también en casos de hipo severo. Es un potente y rápido **analgésico**, no opiáceo, no esteroide, de acción central y, que no produce sedación ni depresión respiratoria.

Inhibe la recaptación de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina) a nivel del sistema nervioso central, activando las vías inhibitorias descendentes. Reduce el flujo de calcio como los anticonvulsivantes gabapentinoides y bloquea los canales de sodio como la carbamazepina.

Después de una dosis intravenosa, la concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 15 – 20 minutos y la vida media es de 3 a 5 horas. Debido a un metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad oral es solo del 40%. El Nefopam es metabolizado por el hígado. Se transforma en dos metabolitos: a) Desmetilnefopam (biológicamente activo) y b) N-óxido-nefopam. La unión a proteínas es del 75% y la principal vía de eliminación es renal (87%), mientras que una parte pequeña se excreta en las heces (8%)

### OXAPROZIN (OXAPROZINUM)

Derivado ácido propiónico, anti inflamatorio no esteroide de larga duración, se conjuga y inactiva las dos isoformas de la ciclo oxigenasa (COX-1 y 2) inhibiendo la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Puede ser útil para aliviar dolor e inflamación, pero al inhibir COX-1 puede producir efectos GI adversos.

Es mas potente que el ibuprofen, la fenilbutazona y la aspirina.

### CELECOXIB ROFECOCIB

Con efecto selectivo sobre la COX-2 poco tóxico para el GI, útil en Alivio sintomático en el tratamiento de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Entre este grupo se menciona el deracoxib que se usa para paliar el dolor pos operatorio en perros PO 3 – 4 mg/kg/7 días

### FIROCOXIB

Especialmente desarrollado para aliviar el dolor en perros y caballos, muy activo como inhibidor de COX-2. Se absorbe bien por vía oral en perros con una vida media de 8 hs. En caballos tiene una vida media de 30 hs PO y 34 hs IV.,

Su efecto sobre el GI es muy reducido

Para perros (5 mg/kg una dosis) y caballos (0.1 mg/kg, una dosis)

### DERACOXIB

Contiene una molecula de sulfonamida es un fármaco diarillheterocíclico inhibidor de COX-2 en forma tiempo dependiente produciendo una inhibición pseudo irreversible

Se usa en perros en dosis de 3 a 4 mg/kg PO para aliviar el dolor ortopédico posoperatorio por un período máximo de 7 días. Útil también para el dolor de la cirugía dental

Se une a las proeinas plasmaticas en <90%

### MAVACOXIB

Con efectos preferenciales sobre COX-2 y de larga duración, perros con osteo arthritis pueden medicarse por hasta 7 meses. Se recomienda una dosis mensual, administrandolo primero a intervalos de dos semanas, dos dosis, y seguido de una dosis mensual.

### ROBENACOXIB

Se recomienda en gatos y perros, en dosis de 1 a 2 mg/kg diario PO. Parece selectivo para inhibir COX.2. Su concentración es mas prolongada en articulaciones inflamadas, en estas el aporte sanguíneo aumenta y el pH es un poco ácido, lo que permite que robenacoxib penetre a las células con mas facilidad. Después de la ovario histerectomia en perras SC produce excelente efecto como paliativo del dolor.

### CIMICOXIB

Inhibe COX-2 en forma selectiva

Dosis en perros 2 mg/kg una ves al día, efectivo para Dolores relacionados con cojeras trastornos locomotors y edema en perros con osteo arthritis crónica. Util como medicación pre operatoria ortopedica ó de tejidos blandos. En conejas afectó fertilidad y desarrollo fetal, no has estudios en otras especies relacionados conteratogenia.

### RESUMEN DE DOSIS DE CORTICOIDES MÁS USADOS Y RECOMENDACIONES

CORTICOIDE	PERROS Y GATOS	OVEJAS Y CABRAS	BOVINOS	EQUINOS	NO
BETAMETASONA	40-80 mg/kg IV-IM 25 mg/kg día oral	40-80 mg/kg IV-IM Ídem caprino y porcino	40-80 mg/kg IV-IM 20-30 mg IM (Repetir a días ), para inducción al parto	40-80 mg/kg IV-IM	
DEXAMETASONA 1mg dexametasona= 1.1 mg acetato=1.3 mg isoniconato y fosfato sódico =1.4 trioxaundecanoato	25-200 mg/kg IV-IM 5 mg/kg IV en choque (repetir a las 3-6 horas). 25-100 mg/kg/día, en varias dosis, oral.	60-80 mg/kg IV-IM 3mg/kg IV en choque (repetir a las 3-6 horas) Ídem porcino. 8-16 mg IV-IM para inducir el parto, repetir	60-80 mg/kg IV-IM 3mg/Kg IV en choque (repetir a las 3-6 horas 5-20 mg IV-IM en cetosis, repetir al 2 día. para 20- iV-IM para	60-80 mg/kg IV-IM 4-6 mg/kg IV en Sho (repetir a las 3-6 hor 5 mg/100kg oral, rep al 2 al 3er día.	

		4to día.	inducir el parto, repetir al 4to día.		
PREDNISOLONA	0.1-2mg/kg/tomas día oral choque 5.5-11mg/kg IV. repetir cada 3-6 horas.		10-30 mg /kg día IM 50 mg Intraarticular	15-30 mg/kg día IM 50 mg intraarticular	
METIL PREDNISOLONA	20-30 mg/kg, cada 4-6 horas 1-2 días IV-IM 1-2mg/kg IM (depot) 1-8 mg, en varias dosis, oral			200 mg IM (depot) 120-200 mg intraarti	
FLUMETASONA	Canino: 0.06-0.25 mg /día IV-IM-SC-Oral 1 mg Fellino: 0.03-0.125 mg/día IV-IM-SC-Oral		1.25-5mg IV-IM o intraarticular	1.25-5mg IV-IM o intraarticular	
TRIAMCINOLONA	0.1-0.2mg/kg oral o inyección unica IM-SC 1-3 mg intraarticular intrasinovial, repetir a los 3-4 días si es necesario.		12-30 mg IM-SC. 6-25 mg intraarticular o intrasinovial, repetir a los 3-4 días si es necesar	12-30 mg IM-SC. 6-25 mg intraarticula o intrasinovial, reper los 3-4 días si necesario	
ISOFLUPREDONA			5-20 mg IM 5-20 mg intraarticular	5-20 mg IM 5-20 mg intraarticula	
CORTISONA	2.2 mg/ kg IM-Oral (1a dosis) disminuir dosis a 0.6 mg/kg 1-2 mg subconjuntival.		1000-15000 mg/día IM 50-250 mg intraarticular	1000-15000 mg/día 50-250 mg intraartic	

**LITERATURA CITADA  
CORTICOSTEROIDES**

- 1.- Alam, S.G.M., Dobson, H. and Fitzpatrick, J.R.: Endocrine response to different doses of ACTH in cows. *Br. Vet. J.* 142: 239-245,(1986).
- 2.- Austin; A.R.: Corticosteroids I. Clinical pharmacology in small animals. In: *Pharmacological basis of small animal medicine*. Edited by: Yoxall, A.T. and Hird. J.F.R. pp. 85-104 Ed. Blackwell Scientific Publications, Great Britain, 1979.
- 3.- Bitten, S. and Wielckens, K.: Glucocorticoid-induced lymphoma cell growth inhibition: the role of leukotriene B4. *Endocrinology* 123:2, 991-1000 (1988).
- 4.- Carmeliet, P., Baes, M. and Deneef, C.: The glucocorticoid hormone dexamethasone reverses the growth hormone-releasing properties of the cholinomimetic carbachol. *Endocrinology* 124:5 2625-2634 (1989).
- 5.- Crossland, J.: *Lewis pharmacology*. 5th. ed. Chapter: The adrenocortical steroids. pp. 753-768, Ed. Churchill livingstone, Great Britain, 1990.
- 6.- Donker, A.R. and Beuving, G.: Effects of corticosterone infusion on plasma corticosterone concentration, antibody production, circulation leukocytes and growth in chicken lines selected for humoral immune responsiveness. *British Poultry Sci.* 30:361-369 (1989).
- 7.- Ferguson, C.D.: Terapéutica glucocorticoide racional en pequeños animales. *Rev. Vet. Argentina* 3:25, 506-515 (1986).
- 8.- Ganong, W.F.: *Fisiología Médica* 12a ed.. Capítulo: M, dula y corteza suprarrenales. pp. 317-331. Ed. El manual moderno. México, 1990.
- 9.- Haynes, R.C., Murad, F.: Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. Edited by: Goodman, A., Goodman, L.S. Gilman, A. pp. 1466-1496. Ed. Macmillan, USA, 1995.
- 10.- Irvine, G.H.C., Alexander, L.S. and Donald, A.R.: Effect of an osmotic stimulus on the secretion of arginine vasopressin and adrenocorticotropin in the horse. *Endocrinology* 124:6, 3102-3108 (1989).
- 11.- Koritz, G.D.: Therapeutic management of inflammation. In: *Current veterinary therapy*. Edited by: Howard, J.L. pp. 23-26 Ed. W.B.Saunders Co. USA, 1986.
- 12.- Lopez, F., and Negro-Vilar, A.: Estimation of endogenous adrenocorticotropin half-life using pulsatility patterns: a physiological approach to the evaluation of secretory episodes. *Endocrinology* 123:2 740-746 (1988).
- 13.- Mbugua, W.S., Skoglund, A.L., Skjelbred, P. and Lokken, P.: Effect of a glucocorticoid on the post-operative course following experimental orthopaedic surgery in dogs. *Acta Vet. Scand.* 29:43-49 (1988).
- 14.- Martin, M.E., Benassayag, C. and Nunez, E.A.: Selective changes in binding and immunological properties of human corticosteroid binding globulin by free fatty acids. *Endocrinology* 123:2 1178-1186, (1988).



- 15.- Moriello, A.K., Fehrer-Sawyer, L.S., Meyer, J.D. and Ferer, B.: Adrenocortical suppression associated with topical administration of glucocorticoids in dogs. *JAVMA* 193:3, 329-331 (1988).
- 16.- Murase, T., Inaba, M. and Maede, Y.: Measurement of serum glucocorticoids by high-performance liquid chromatography and circadian rhythm of the cortisol value in normal dogs. *Jpn. J. Vet. Sci.* 50(5): 1133-1135, (1988).
- 17.- Naylor, A.M., Porter, D.W.F. and Lincoln, D.W.: Central administration of corticotrophin-releasing factor in the sheep: effects on secretion of gonadotrophins, prolactin and cortisol. *J. Endocr.* 124:117-125 (1990).
- 18.- Papich, M.G. and Davis, L.E.: Glucocorticoid Therapy. In: *Current Veterinary Therapy*. Edited by: Kirk, R.W. pp. 54-62. Ed. W.B. Saunders Co. USA, 1989.
- 19.- Pruet, H.J., Fisher, F.W. and Deloach, R.J.: Effects of dexamethasone on selected parameters of the bovine immune system. *Vet. Res. Communications* 11:305-323 (1987).
- 20.- Reimers, J.T., Laeler, F.D., Sutaria, M.P. and Correa, M.T.: Effects of age, sex and size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 51:3, 454-457 (1990).
- 21.- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P. Dunlop, R.: *Physiology of small and large animals*. Chapter: Hormones of the adrenal cortex and medula. pp. 537-538, Ed. B.C. Decker Inc. Philadelphia, 1991.
- 22.- Salman, K., Rose, L.I.: Corticotropin and corticosteroids. In: *Basic Pharmacology in Medicine* 3th. ed. Edited by: Di Palma, J.R. and Di Gregorio, G.J. pp. 535-546. Ed. Mc. Graw-Hill, Singapore, 1990.
- 23.- Schrauwen, M.E. and Houvenaghel, M.A.: Endotoxic shock in the awake young pig: Absence of beneficial effect of prednisolone sodium succinate treatment. *Am. J. Vet. Res.* 46:8, 1770-1774 (1985).
- 24.- Steegers, E.A.P., Benraad, J., Jongasma, W.H., Tan, A.C.I.T.L. and Hein, R.P.: Effects of dietary sodium restriction and posture on plasma levels of atrial natriuretic peptide, aldosterone and free aldosterone in normal human pregnancy. *J. Endocrinology* 124:507-513 (1990).
- 25.- Thrower, K.J., Yoxal, A.T.: Corticosteroids II. Chemistry and biochemistry. In: *Pharmacological basis of small animal medicine*. Edited by: Yaxall, A.T. pp. 105-118. Ed. Blackwell Scientific Publications, Great Britain, 1979.
- 26.- Toutain, L.P., Brandon, A.R., Pomyers, H., Alvinerie, M and Baggot, D.J.: Dexamethasone and prednisolone in the horse: pharmacokinetics and action on the adrenal gland. *Am. J. Vet. Res.* 45: 1750-1755 (1984).
- 27.- Vander, A.J., Sherman, J.H. and Luciano, D.S.: *Human physiology* 5th. ed. Chapter: Hormonal control mechanisms. pp. 260-262. Ed. Mc. Graw-Hill, USA, 1990.

## CAP 12. AUTACOIDES PROSTAGLANDINAS Y SISTEMA ENDÓCRINO

Del griego auto = de sí mismo o propio y akos = remedio, biomoléculas producidas por una gran variedad de células en el organismo, poseen una función biológica muy intensa aunque localizada, como en el caso de las inflamaciones, en donde se sintetizan y se liberan.

También se las llama hormonas locales. No existen depósitos de ellos en las células, sino que se sintetizan y liberan localmente según la demanda, en el mismo tejido en el cual llevarán a cabo su función y se metabolizan con rapidez por lo que son detectables solo por periodos cortos de tiempo. Cada uno de ellos tiene importancia para el buen funcionamiento del organismo manteniendo la [homeostasia](#).

Entre los autacoides se incluye a las monoaminas como la Histamina y la serotonina, incluyendo derivados ácidos grasos como las Prostaglandinas, tromboxanos y los leucotrienos.

En el siguiente cuadro podemos observar los autacoides y sus derivados

Adenosina	Histamina	Prostaglandinas
Cininas	Leucotrienos	Serotonina
Factores quimiotácticos	Oxido nítrico	Tromboxanos
	Prostaciclina	

algunos autacoides también se encuentran en **tejido nervioso**. Estos son:

1. histamina
2. serotonina (H hidroxitriptamina)
3. La prostaglandina
4. Palmitoiletanolamida. (P.E.A.) Normast

En los tejidos nerviosos estos autacoides funcionan como **neurotransmisores**.

Así que, en general, ¿cual es la **función de los autoacoides**?

Toman parte en:

1. **Inflamación**
2. Las reacciones alérgicas
3. Las reacciones anafilácticas (no tanto)
4. neurotransmisión
5. La secreción de ácido gástrico
6. regulación neuroendocrina

En **sistema nervioso central**, son responsables

1. **La percepción del dolor**
2. disminución del apetito
3. Control de Temperatura
5. La secreción de ADH
6. Control de la presión arterial

## HISTAMINA

### NEUROTRANSMISOR IMPORTANTE EN LA ANAFILAXIA, LOS EFECTOS DE LA ANAFILAXIA SE PUEDEN MEDICAR DE EMERGENCIA CON ADRENALINA (EPINEFRINA) DEBEMOS SIEMPRE TENERLA A LA MANO PARA EMERGENCIAS EN ANIMALES Y HUMANOS

Aparentemente, la histamina es un mediador muy antiguo desde el punto de vista filogenético, por lo que puede encontrarse en diversos organismos, formando parte de múltiples toxinas y apareciendo incluso en bacterias y plantas.

El papel fisiológico de la histamina depende de su interacción con sus receptores, que son proteínas transmembrana heptahelicales ligadas a proteína G.

La histamina se produce a partir del amino ácido histidina por la acción de la histidino decarboxilasa, como no se almacena es desactivada por la Histamina – N – metil transferasa o por la diamino oxidasa.

#### SITIOS EN DONDE SE LIBERA LA HISTAMINA

En los mastocitos, tejido pulmonar en el mucosa y arbol bronquial, piel, GI mucosa intestinal, SNC, epidermis de la piel, células gástricas, células en regeneración, basofilos en la sangre y otros.

La Histamina tienen funciones como neurotransmisor en el SNC, interviniendo en el proceso de control de muchas funciones como el despertar, aprender, memoria, sueño y balance energético. La Histamina aumenta la vigilia evitando el sueño. Lo que explica el porqué los antagonistas de receptores H1 producen un estado de mareo.

#### LIBERACIÓN DE LA HISTAMINA

Por liberación inmune, cuando los mastocitos o basófilos sensibles se acoplan a los anticuerpos IgE y expuestos al antígenos apropiados; los mastocitos se degranulan liberando Histamina y otros autacoides.

Por liberación inducida por fármacos, sobre todo por bases fuertes como la morfina, polimixina, tubocurarina, codeína, lidocaina penicilina, etc. Por vehiculos de fármacos.

Por piquetes de insectos o animales con los sintomas de inflamación (rubor, tumor , calor dolor)

Por lesiones físicas como quemaduras, congelación, traumas

#### EN EL SIGUIENTE CUADRO PODEMOS OBSERVAR LO DIFERENTES RECEPTORES 5HT

<b>5-HT1</b>	Se encuentra en el SNC, en músculo liso de vias aerea En tracto GI y genitourinario aparato cardiovascular, médula adrenal, células endoteliales	Relacionado con liberación de mediadores, expresión de moléculas de adhesión ó quimiotaxis de neutrófilos eosinófilos y la función de d
--------------	--	---

	linfocitos.	interferón gamma y el factor de necrosis tumoral, participando en las reacciones de inflamación
<b>5-HT2</b>	Relacionado con secreción gástrica de HCl favoreciendo la	Autoreceptor en células como los mastocitos y en respuesta inmune humoral celular
<b>5-HT3</b>	Relacionado con neuronas histaminérgicas con autoreceptor neuronal presináptico, limitando función histaminérgica en SNCC	Heteroreceptor en el SN presináptico para limitar función de histamina en SNC y modulando las funciones de dopamina, serotonina, ACh, Noradrenalina. Participa en inflamación en vías aéreas mediadora del prurito alérgico
<b>5-HT4</b>	Último descubierto y clonado predominando en médula ósea y en células hematopoyéticas periféricas. En intestino, bazo, timo, células gliales y en neutrófilos eosinófilos, células T y otras	En células de médula ósea hematopoyéticas periféricas. Presente en intestino, bazo, timo, células gliales y en neutrófilos, eosinófilos, células T y otras

Normalmente, las formas activa e inactiva de estos receptores se encuentran en equilibrio dinámico, que puede romperse por la unión preferencial de ligandos (ver esquema más adelante).

La actividad de la histamina a través del receptor H1 es pro-inflamatoria, que es inhibida por bloqueadores H1. Estos disminuyen la respuesta muscular lisa en pequeños vasos y en vías aéreas, antagonizando el aumento de la permeabilidad capilar; esto desfavorece la producción de edema local, prurito, salpullido. Estos agentes no presentan efecto alguno sobre la secreción gástrica, pueden modificar hasta cierto punto la presión sanguínea por participación de receptores H1 y H2. Aunque la mayoría de estas acciones pueden considerarse como antiinflamatorias, los antihistamínicos son consistentemente superados por los glucocorticoides a este respecto.

El resto de las acciones farmacológicas de los antihistamínicos depende de dos aspectos básicos:

**Facilidad de atravesar la barrera hemato-encefálica:** Los representantes de primera generación atraviesan la barrera hemato-encefálica, por lo que ocupan los receptores histaminérgicos centrales (corteza frontal y temporal, hipocampo, tallo encefálico), en una proporción variable entre 50 y 90 %. Esta unión genera manifestaciones funcionales depresoras, como sedación y fatiga fácil.

Relación estructural con drogas colinérgicas, adrenérgicas, serotoninérgicas o anestésicas locales:

**Acciones Anticolinérgicas:** Los receptores H1 presentan una homología estructural de alrededor de 45 % con los receptores muscarínicos, por lo cual muchos agentes histaminérgicos se pueden unir a ellos. Esta unión genera una acción atropino-similar, con posibles efectos antieméticos y antiparkinsonianos. Entre los agentes con esta acción están la difenhidramina y la doxilamina.

**Acciones Antiadrenérgicas:** Aunque débiles, pueden llevar a posible hipotensión ortostática (sobre todo con Prometazina).

**Acción Anestésica Local:** Además del bloqueo H1 per se, ciertos agentes como la difenhidramina y la prometazina pueden inhibir los canales de Na<sup>+</sup> en membranas excitables.

**Acciones Antiserotoninérgicas:** El representante por excelencia es la ciproheptadina, cuyo uso más bien corresponde a sus acciones en los receptores de serotonina que en los de histamina.

Todos estos agentes presentan buena absorción por vía oral y aunque la biodisponibilidad como no suele superar el 50 %, los niveles alcanzados son habitualmente suficientes para la acción clínica.

El aspecto más importante de la farmacocinética de estos agentes se relaciona con su distribución, pues, como ya se ha mencionado, tienen capacidad diferencial de atravesar la barrera hematoencefálica. Los agentes de primera generación atraviesan fácilmente esta barrera por ser moléculas lipofílicas, de peso molecular relativamente bajo, no reconocidas por la bomba de glicoproteína P que se expresa en la superficie luminal de las células endoteliales no-fenestradas del Sistema Nervioso Central. Los agentes de segunda generación, que sí son reconocidos por esta bomba, son además moléculas lipofóbicas, de gran peso molecular, presentando usualmente carga eléctrica significativa a niveles fisiológicos de pH.

Los agentes de primera generación y muchos de los de segunda generación son metabolizados por el sistema microsomal hepático (citocromo P450), por lo que sus niveles pueden aumentar en pacientes con trastornos hepáticos o disminuir ante la administración concomitante de inductores metabólicos. Los metabolitos de muchos de los agentes de segunda generación son farmacológicamente activos, un aspecto que favorece una mayor duración de su efecto terapéutico.

Notables excepciones a la eliminación citada son la cetirizina y la acrivastina, que en más del 50 % se excretan inalteradas por la orina. La fexofenadina se excreta casi totalmente inalterada por las heces.

Haya diferencias clínicamente relevantes en el inicio, la magnitud y la duración de la acción de los antihistamínicos. En general, la acción comienza después de 1-3 horas de la primera dosis, con duraciones muy variables, mayores para los agentes de segunda generación. La siguiente tabla muestra parámetros farmacocinéticos de interés para algunos representantes:

GENERACIÓN	T horas	Duración hs	VD	UPP (%)	Metabolito activo
PRIMERA					
Difenhidramina	2 – 4	3 - 6	3 - 7	85 - 98	
Dimenhidrinato	2	4 – 6			
Clorfeniramina	2 – 3	4 – 6	3 – 10	69 - 72	
Tripolidina	1 – 3	4 – 6	9	90	Acrevastina
Prometazina		2 – 3	7 – 13	13	76 - 93
SEGUNDA GENERACIÓN					
Cetirizina	1	12- 24	0.5	88	
Astemizol	2 – 4	>24	120	97	Norastemizol
Ebastina	2 – 3	12 – 24			
Loratadina	1- 2	24	120	97	Deloratadina
Terfenadina	1 – 2	12 – 24	3	98	Fexofenadina
Fexofenadina		2 – 3	15 – 18	6	

REPITIENDO: Entre los antihistaminicos de primera generación se pueden mencionar los siguientes: alimemazina, bamipina, brompheniramina, carbinoxamina, clorfeniramine, clorfenoxamina, clemastina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, dimetindena, difenhidramine, hidroxizina, mebhidrolina, oxatomida, feniramina, tripolidina, y tripelenamina  
 Antihistaminicos de segunda y tercera generación como: acrivastina, *astemizole, azelastine, cetirizine, desloratadine, ebastin, fexofenadin, levocabastine, levocetirizine, loratadine, mequitazine, mizolastine, oxatomide, terfenadine, y tritoqualin*

Grupo químico	Principios activos 1. <sup>a</sup> generación	Principios activos 2. <sup>a</sup> generación	Principios activos 3. <sup>a</sup> generación
ALQUILAMINAS	Dexclorfeniramina	Acrivastina	
	Dimetindeno		
	Difenhidramina		
ETANOLAMINAS	Dimenhidrinato		
	Doxilamina		
	Clemastina		
	Pirilamina		
ETILENDIAMINAS	(Mepiramina)		
	Tripelenamina		

## Y MUCHOS MAS

Se considera que las primera generación de antihistaminicos debe retirarse de la práctica por dos razones, Primero no son tan efectivas como los antihistaminicos H1 de segunda generación y segundo, porque producen mas efectos adversos. doi: [10.4103/0019-5154.110832](https://doi.org/10.4103/0019-5154.110832)

### Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de antihistamínicos

Fármaco	Dosis/día Aclaramiento (mg) (%) (ml.min <sup>-1</sup> /kg <sup>-1</sup> )	Vida media de eliminación del plasma	Supresión de pruebas cutáneas	Unión a proteínas
Acrivastina	16-24 4,41	~2 horas	8 horas	50
Astemizol	10-20 11	12 a 20 días	6-8 semanas	9 7
Azelastina (oral)	4-8 8,45	22 a 42 horas	1 semana	77-88
Bromfeniramina	9-18	24,9 horas	3 a 9 horas	
Clorfeniramina	6-12	24,2 horas	24 horas	
Clemastina	2-3	7 a 12 horas	10 a 24 horas	
Cetirizina	10 0,8	7-10 horas	24-72 horas	93-98
Hidroxicina	75	20 horas	2 a 36 horas	
Ebastina	10	15 horas	28 horas	97,7 1,3-2,0
Levocabastina spray nasal	0,6	35-40 horas	10-12 horas	55 0,43 0,2 35-40 horas
Loratadina	10	8 a 24 horas	12-14 horas	colirio 97-99 ?
Mizolastina	10	14,5 horas	24 horas	
Noberastina	10	15 horas	32-72 horas	
Terfenadina	120	17 horas	24-72 horas	97 8 ,8
Fexofenadina	120-180	14,4 horas	24-72 horas	

### TERAPIA CON ANTIHISTAMINICOS MAS CONOCIDOS

Es importante hacer notar que el uso de antihistamínicos está orientada a los síntomas, y es aconsejable continuar la terapia hasta que los síntomas disminuyan o desaparezcan. Además de tratar de eliminar las causas.

### **DESCLORFENIRAMINA (CLORFENIRAMINA, CLORPROGENPRIDAMINA)**

S – enantiomero de la clorfeniramina, con efectos anticolinérgicos y sedantes, Interfiere con la señal de Histamina compitiendo con sus sitios receptores en las células efectoras.

#### **DOSIS**

PERROS, GATOS 0.4 - 2 mg/kg C 8 hs

BOVINOS, OVINOS, CAPRINOS, PORCINOS, EQUINOS 0.4 – 05 mg/kg/día X 3 a 5 días

### **PROMETACINA**

En perros y gatos se ha usado como antihistamínico y antiemético, produce sedación y efectos anticolinérgicos incluyendo sedación y efectos anestésicos locales, por sus propiedades antihistamínicas se ha utilizado para el tratamiento de prurito en perros.

El efecto sedante se presenta en minutos y en humanos se observa que persiste por varias horas con una vida media de hasta 10 horas

#### **DOSIS:**

PERROS Y GATOS: 0.2-1 mg/kg cada 8h PO ó IM. Puede usarse como anti emético

EQUINOS: 0.2-1 mg/kg cada 8h IV ó IM

BOVINOS: 0.2-1 mg/kg cada 8h IV ó IM

### **ACRIVASTINE (Benadril)**

Antagonista de receptores H1 de segunda generación, relacionado químicamente con la triprolidina, es de corta duración con pocos efectos anticolinérgicos y poca penetración hacia el SNC.

El 50% se une a proteínas plasmáticas en especial a la albumina. Se excreta en la orina sin cambios.

Se ha usado para el tratamiento de la urticaria crónica y la rinitis.

### **ASTEMIZOLE**

De larga duración lo que hace posible su acumulación en el organismo cuando se administra de manera intermitente.

#### **DOSIS:**

PERROS Y GATOS: 2.5-10 mg/kg cada 24 h., PO

### **AZELASTINE**

Para aplicación intranasal, como antagonista de receptores H1 histaminérgicos e inhibidor de la liberación de histamina de las células mast. Puede antagonizar el broncoespasmo inducido por la histamina y leucotrienos..

Indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica (Fiebre del Heno), solo se recomienda aplicarlo por vía oral. De efecto rápido cuando aplicado en la vía nasal, con duración de hasta 12 horas. Es metabolizado por los citocromos P450 en un metabolito activo, el desmetil azelastina y dos metabolitos inactivos. Al combinarlo con dosis bajas de desametazona mejoran la inflamación alérgica en los pulmones, efecto que permitiría reducir las dosis de glucocorticoides.

[doi.org/10.1002/prp2.531](https://doi.org/10.1002/prp2.531)

### **HIDROXICINA**



Pertenece a la clase de las piperazina como antihistamínico bloqueador de receptores H1, suprimiendo las reacciones inflamatorias causadas por la histamina.

Se ha utilizado en problemas de prurito, inflamación de la piel, rinorrea y en inflamación de las vías aéreas.

Tiene efectos sedantes no relacionados con los efectos antihistamínicos.

En perros la mayoría de los efectos antihistamínicos se deben a su metabolito la cetirizina.

**DOSIS**

PERROS: 2mg/kg C 12 hs IM, PO

### **CETIRIZINA**

Metabolito ácido de hidroxicina. El 40-60% se excreta tal cual en orina, se concentra en la piel rápidamente y se considera el antihistamínico más eficaz, excluido astemizol, en la supresión de la respuesta cutánea a histamina. Tiene un comienzo de acción de una hora y un efecto máximo de 4 a 8 horas tras la administración

Disminuye la atracción a las células inflamatorias provocando la formación de un antígeno, para inhibir la expresión de la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM) a nivel de la superficie de las células epiteliales. Puede además bloquear la producción de leucotrienos (LTC4) inducida por el antígeno.

Se le han atribuido efectos antiinflamatorios, puede producir sedación.

**DOSIS**

PERROS: 0.5 mg/kg/12 hs

### **LORATADINA**

Estructuralmente relacionado con la Azatadina, posee efectos selectivos como antagonista de receptores H1 periféricos. De vida media prolongada, 7 a 11 hs, permite una dosis diaria

Es un profármaco, su metabolito la descarbo etoxiloratadina impiden la liberación de la tripsina y la alfa2- macroglobulina, de la interleucina 6 (IL-6), los leucotrienos y las prostaglandinas D2 además inhiben la expresión de ICAM-1 y de los antígenos HLA-IIa nivel de la superficie de las células epiteliales

### **TERFENADINA**

Antihistamínico de segunda generación, al metabolizarse por el citocromo P450 se transforma en un metabolito activo, el carboxilato de terfenadina ó metabolito I de Terfenadina, llamado fexofenadina, aprobado por la FDA. Pero puede producir arritmias peligrosas

Inhibe la infiltración de los productos del proceso celular inflamatorio y los productos de la activación de los eosinófilos, observado en los lavados nasales, inhibe la expresión de ICAM-1 en la superficie celular, además de la posibilidad de inhibir la liberación de leucotrienos de los basófilos y de los eosinófilos y la liberación de histamina de los basófilos, además de inhibir la reactividad cutánea frente al factor de activación plaquetaria (PAF).

No cruza la barrera hematoencefálica. Tiene una vida media de 16 a 24 horas y es un profármaco, su metabolito ácido, terfenadina carboxilato o fexofenadina. La terfenadina inhibe rápidamente la respuesta cutánea a histamina y este efecto se mantiene 24 horas.

El bloqueo histamínico producido por un ciclo de 7 días de terfenadina persiste durante 7 días más una vez suspendido el fármaco.

DOSIS

PERROS: 5 – 10 mg/kg/C12 hs PO

### **AZELASTINA**

Derivado de ftalazinona, con efectos clínicos similares a las del ketotifeno y oxatomida, tiene la posibilidad de disminuir la infiltración por los eosinófilos así como la expresión del ICAM-1 en la superficie de las células del epitelio nasal, afecta la percepción del sabor (Disgeusia).

### **CLEMASTINA**

Bloqueador de los receptores H1 suprimiendo las reacciones inflamatorias causadas por la histamina. En perros y gatos se ha utilizado para el control del prurito y la inflamación de la piel, pero con éxito variable.

Se recomienda para problemas de alergia en perros, su vida media es corta y se absorbe poco por vía oral, igual en equinos

DOSIS

PERROS

0.05-0.1 mg/kg q12h PO, hasta 0.5-1.5 mg/kg q12h PO..

EQUINOS

50 mcg/kg (0.05 mg/kg) q8h IV. No se absorbe oral en equinos.

No administrar animales productores de alimento.

DOSIS

PERROS: 0.5 – 1.5 mg/kg C 8 hs PO

GATOS: 0.68 mg/kg/C 12 hs

### **EBASTINA**

Es una piperidinobutirofenona<sup>6</sup> prácticamente igual a la terfenadina. Es un profármaco, su metabolito carboxilado carebastina o LAS-X-113, con vida media de 10,6 horas, puede tener efectos de cardiotoxicidad bloqueando el canal rectificador del K en el miocardio, y su dosis terapéutica es seis veces menor su metabolito ácido carebastina, la ebastina ha demostrado que no tiene acciones anticolinérgicas ni altera el rendimiento psicomotor a dosis terapéuticas.

Parece poseer un efecto antagonista sobre la liberación inducida por las inmunoglobulinas IgE de la prostaglandina D2 y el leucotrienos C4/D4<sup>22</sup>

### **LEVOCABASTINA.**

Una ciclohexil-piperidina diseñada para administración tópica ocular y nasal, con una vida media de 35 a 40 horas y una absorción sistémica escasa o nula. En estudios controlados, ha resultado menos eficaz que los corticoides tópicos<sup>4</sup>, pero al menos tan eficaz y bien tolerada como el cromoglicato disódico<sup>4</sup>, la azelastina tópica<sup>72</sup>, la terfenadina<sup>73</sup> y la loratadina<sup>74</sup> en el control de síntomas de rinoconjuntivitis alérgica. Está disponible en spray nasal y colirio

### **MIZOLASTINA**

Con efectos anti inflamatorios sobre la reacción de la piel inducida por el ácido araquidónico, Derivado piperidín-benzimidazol, actúa como ligando específico de receptores H1, con actividad antihistamínica máxima a las 4 horas de su administración y que se mantiene durante unas 24 horas. Su eficacia en la supresión de la respuesta cutánea a histamina es similar a cetirizina y terfenadina y mayor que la de loratadina.. Su actividad farmacológica parece depender del compuesto original. En humanos la mizolastina no produce sedación a dosis de 10 mg/día, pero sí a partir de 20 mg/día y no parece interactuar significativamente con el alcohol ni tener efectos anticolinérgicos.

### **FEXOFENADINA**

Inhibe la liberación espontánea de IL-6 en fibroblastos cultivados in Vitro, así como la liberación inducida por eosinófilos de IL-8 y de GM-CSF, inhibiendo la expresión de ICAM-1 en la superficie de cultivos de células epiteliales de la mucosa nasal

### **MEQUITAZINA**

Un derivado fenotiazínico parecido a la prometazina, carece de efectos sedantes, relacionado con una afinidad con receptores H1 en la periferia sin afectar a los del SNC, Tiene efectos broncodilatadores relacionados con la inhibición de la calmodulina, efecto parecido al de las fenotiazinas, impidiendo la función de la fosfolipasa A2.

### **KETOTIFENO**

Un derivado tricíclico, al cual se le atribuye la acción de estabilizar las membranas de las células efectoras en la reacción alérgica, Posee una inhibición competitiva y no competitiva por el receptor H1: Tiene efectos sedantes y anti serotoninérgicos.

### **OXATOMIDA.**

Similar al anticinetósico cinarizina. sus principales efectos son antihistamínicos H1, anticolinérgicos y antiserotoninérgicos.

### **ASTEMIZOL**

Se metaboliza a desmetilastemizol (DMA), que tiene una actividad antihistamínica significativa. Tras comenzar su administración oral, se alcanzan concentraciones estables de astemizol en una semana y las concentraciones de astemizol más sus metabolitos persisten más de 4 semanas<sup>31</sup>. El astemizol tiene una vida media de 1,1 días y su metabolito DMA, de 9,5 días; sus efectos de supresión de respuesta cutánea a histamina y de broncoconstricción inducida por histamina pueden persistir de 4 a 6 semanas. Es potencialmente cardiotoxico relacionado con somnolencia, y con ganancias de peso.

#### **DOSIS**

PERRO: 2.5-10 mg/kg cada 24 h., PO

GATO: 2.5-10 mg/kg cada 24 h., PO

### **FEXOFENADINA**

Metabolito ácido de terfenadina. no interactúa con alcohol ni afecta el rendimiento psicomotor

### **PIRILAMINA**

#### **DOSIS**

PERROS: 1 – 2 mg/kg

GATOS: 1 mg/kg

EQUINOS: 1 – 2 mg/kg

BOVINOS: 1 – 2 mg/kg

### **CIMETIDINA**

#### **DOSIS**

PERROS: 5 – 10 mg/kg/C 8 hs PO

GATOS: 5 – 10 mg/kg/C 8 hs PO

### **RANITIDINA**

#### **DOSIS:**

PERROS: 0.5 – 4 mg/kg/C 8hs PO

EQUINOS: 2.2 – 0.5 IV

### **DIFENHIDRAMINA**

#### **DOSIS**

PERRO: 1 – 2 mg/kg/C 8 hs PO: 4 mg/kg/C 8 hs PO

GATOS: 2 mg/kg cada 12 h. IM; 2-4 mg/kg cada 8 h PO

EQUINOS: 0.5-1mg/kg

BOVINOS: 0.5-1mg/kg IM o IV

### **BILASTINA**

De nueva generación muy selectivo para receptores H1, de efecto rápido y de larga duración. Útil en el tratamiento de la rinitis nasales

### **DIMENHIDRINATO**

Su uso primario es para la prevención de mareos y vómito en perros y gatos, y se observa que es probable que sea útil como terapia adjunta de la pancreatitis felina. Tiene efecto antihistaminicos, antieméticos, depresores del SNC y de anestésico local. Como efecto secundario inhibe la estimulación vestibular

#### **DOSIS**

##### **PERROS**

Para mareos

25 – 50 mg PO 1 a 3 veces por día

4 – 8 mg/kg PO q8h

Como antihistaminico:

4 – 8 mg/kg q8 – 12h

##### **GATOS**

Tratamiento de vomito y mareos:

12.5 mg (dosis total) PO q8h

Antihistaminico:

4 mg per cat PO q8h

En pancreatitis

8 mg/kg PO q8h (Scherk 2005a)

EQUINOS: 1- 1.5 mg/kg IM o SC

BOVINOS: 1- 1.5 mg/kg IM o SC

### **SEROTONINA (5-HYDROXITRIPTAMINA, 5-HT)**

Neurotransmisor importante por su relación con la motilidad intestinal, temperatura corporal, sueño, agresión, dolor, comportamiento y función hormonal endócrina.

Puede producir vasoconstricción o vasodilatación, en diferentes áreas vasculares, en los diferentes receptores que afecta en las diferentes especies animales. Muchos músculos lisos presentes en los bronquios, útero y GI responden con contracciones por acción de la 5-HT.

El metabolismo de la 5-HT se discute en la Farmacología del SNA, en el organismo el 90% o más de la 5-HT presente, se encuentra en el GI, en las células cromafines, También se le encuentra en venenos y en piquetes de insectos.

En la sangre las plaquetas funcionan como controladoras de la concentración de 5-HT, atrapando al neurotransmisor y almacenándolo, disminuyendo la concentración de 5-HT en el torrente sanguíneo.

En el organismo existen más receptores para 5-HT que para otras sustancias orgánicas. La 5-HT no tiene a la fecha usos terapéuticos.

Sin embargo existen en la naturaleza existen muchos agonistas de los receptores 5-HT, los cuales pueden afectar a humanos y animales.

Los alcaloides del cornezuelo de zenteno, como la ergotamina, ergonovina, ergocriptina, ergocornina, ergocristina y ergosina, alcaloides que se encuentran presentes en hongos como los del género *Claviceps*. Estos son los hongos comunes que germinan en las semillas del zenteno, avena, trigo y cebada. En los pastos germina el hongo *Acremonium* y se le asocia con la toxicosis de los pastos.

Estos alcaloides pueden actuar en receptores adrenergicos y serotoninergicos, con efectos agonistas o antagonistas.

Son capaces de estimular el músculo liso del GI, del útero, bronquios y vasos sanguíneos. No son útiles como agentes terapéuticos, Pero llega a producir trastornos en los animales productivos, como el ergotismo, que produce vasoconstricción impidiendo la irrigación y provocando gangrena de las orejas y o de las extremidades, y casos otros puede afectar la función del SNC provocando nerviosismo y convulsiones. Cuando los animales lo consumen en bajas dosis, puede producir agalactia, pocas crías al parto con bajo peso al nacimiento, ganancia de peso inadecuada y en ocasiones abortos. La Ergovalina producida por estos hongos produce una vasoconstricción considerable mediada por receptores 5-HT<sub>2</sub>, afortunadamente esos efectos se pueden bloquear con Ketanserina que funciona como antagonista 5-HT<sub>2</sub>.

Sin embargo algunos pueden ser utilizados en problemas relacionados con sus efectos farmacológicos sobre el músculo liso entre ellos:

Los agentes prokinéticos del GI, que aumentan la motilidad del GI, promoviendo la liberación de Acetilcolina en la parte vagal del SNA.

receptor	Type and mechanism	location	actions	Agonist or antagonist
5-HT 1	Gi Dec in c AMP	CNS (raphe nuclei and hippocampus)	Dec 5HT release Constriction of	

		•cranial blood vessels	cranial HVs. Decreased release of peptides from nerve endings.	
5-HT <sub>2</sub>	Gq Increased IP3 and DAG	•Platelets •Smooth muscles •Cerebral cortex (2a) •Fundus of stomach(2B) •Choroid(2c)	•Platelet aggregation. •Smooth muscle contra •(+) of neurons •CSF production	•2A antagonistkatanserin, cyproheptadine, atypical antipsychotics. •2A/2C antagonistmethysergide.
5-HT <sub>3</sub>	Ligand gated Na and K channels	•CTZ •NTS •Parasymp nerve terminal (GIT)	•Vomiting •Peristalsis •Stimulate neurons	•Odansetron, granisetron ( 5-HT <sub>3</sub> antagonists)
5-HT <sub>4</sub>	Gs Increased c AMP	•GIT •CNS	•Peristalsis •Enhance gut secretions.	•Agonists – renzapride, metoclopramide, prucalopride

El **CIDAPRIDE** que es un agonista de los receptores 5-HT<sub>4</sub> Gs acoplados, se le ha empleado en gatos para el control de la estasis del estómago y del intestino, para el reflujo esofágico y la constipación del megacolon.

La **METOCLOPRAMIDA** como antagonista de receptores D<sub>2</sub> G<sub>i/o</sub> acoplados y con efectos agonistas 5-HT<sub>4</sub>, utilizandola para controlar vómito, reflujo esofágico, estasis gástrica o hipomotilidad.

Cuando aplicada a perros puede afectar su estado mental y su comportamiento, con facetas de hiper actividad, mareos y depresión, En los gatos se puede observar un comportamiento hiperactivo o desorientación,

Cuando administrada a perros y gatos puede causar constipación.

En equinos adultos, despues de la administración IV puede causar excitación/sedación cambios de comportamiento acompañados de dolor abdominal.

La **CIPROHEPTADINA**, antagonista 5-HT<sub>2</sub> con efectos antihistaminicos H<sub>1</sub>, en gatos se ha utilizado para problemas de asma o prúrito, es útil como estimulante del apetito.

En caballos se ha usado para el tratamiento del cabeceo provocado por la luz

La Ketanserina antagonista de los receptores 5HT<sub>2</sub> y es útil para contrarestar los efectos de vasoconstricción severa provocado por la ergovalina.

Su efecto bloqueador  $\alpha$  adrenérgico lo que provoca una reducción de la presión sanguínea y se puede utilizar para reducir la presión en el glaucoma.

## **PROSTAGLANDINAS TROMBOXANOS Y LEUCOTRIENOS**

Con gran insistencia se han estudiado estas hormonas desde que fueron descubiertas por Kurzrok y Lieb en 1930, y Ulf von Euler las descubrió en el semen humano, pensando que se originaban en la próstata las llamó prostaglandinas.

Hasta la fecha se utilizan en pruebas clínicas o para estudiar y resolver varios casos clínicos como el de los bebés azules, enfermedad vascular periférica, úlceras gástricas, sangrado intestinal, asma, presión arterial, etc. Sin embargo, las prostaglandinas en medicina veterinaria han sido estudiadas ampliamente en relación con la fisiología de la reproducción, a fin de incrementar la eficacia productiva de los animales domésticos. Toda la investigación se inicia con la observación de que la  $PGF2\alpha$  era capaz de interrumpir la pseudopreñez en las vacas; esto a su vez dió lugar a la demostración de que la prostaglandina  $F2$  es una hormona en todo el sentido clásico de la definición, como se observa en los experimentos realizados en las ovejas. Al final del ciclo de esos animales aumenta en gran medida la concentración venosa sanguínea de  $F2\alpha$  proveniente del útero, de tal manera que al llegar al ovario desconecta o termina la actividad secretora de progesterona del cuerpo lúteo y así induce la presentación de un ciclo nuevo.

Estos datos han sido aplicados de una manera muy práctica en la actualidad sobre todo en la reproducción de los animales domésticos, y constituye uno de los objetivos principales de su uso. Se puede sincronizar un hato bovino en cuanto a la presentación de su estro mediante la inyección de  $F2\alpha$ , lo cual se logra debido a que se interrumpen los ciclos estruales de las vacas y entonces el hato presenta estro al mismo tiempo y se podrá inseminar artificialmente a todas en conjunto.

El hombre no reacciona de la misma manera que los animales. A la fecha no existe una prostaglandina para ser administrada en la que se presente una función fuertemente luteolítica y que pueda interrumpir en un momento dado el ciclo reproductor normal en la mujer. Sin embargo, las prostaglandinas son sin duda hormonas que se relacionan localmente o que pueden influir en la función de varias partes del aparato reproductor femenino.

La primera interrupción del embarazo producido o provocado con prostaglandinas se realizó en Estocolmo en 1969. Desde entonces, se han evaluado gran cantidad de análogos sintéticos de la prostaglandinas cuyo uso clínico se estudia en muchos países a fin de provocar la dilatación cervical e interrumpir la preñez.

Parte de estos trabajos experimentales ha sido promovida por la Organización Mundial de la Salud, y ha establecido programas de estudio sobre la reproducción humana.

Las prostaglandinas también han sido utilizadas cada vez más para provocar el parto normal. Al presentarse se registran y utilizan las prostaglandinas en muchos países a fin de inducir el parto e interrumpir la preñez en la mujer.

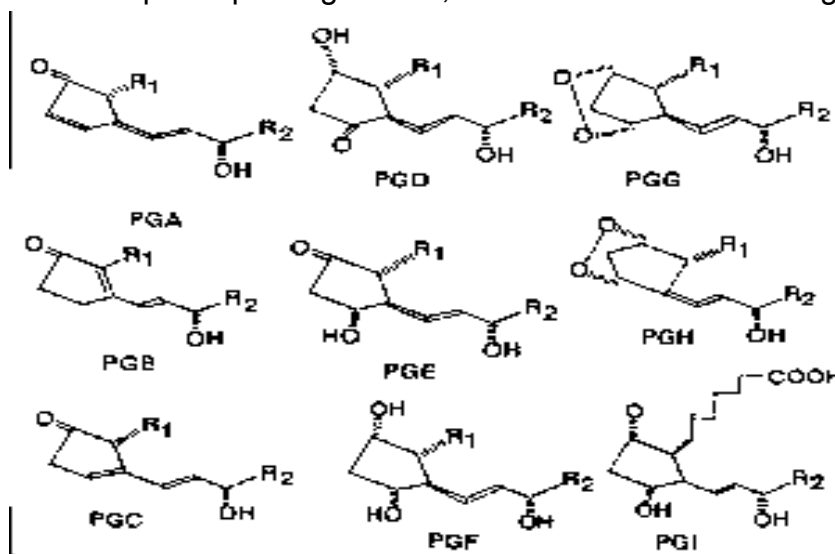
Parece posible el desarrollo de un método muy sencillo para interrumpir la preñez temprana, de tal manera que la prostaglandina sea administrada por vía vaginal o aún per os, métodos que serían de gran utilidad.

## **BIOQUIMICA ESTRUCTURAL Y FORMACION**



De hecho todas las células parecen tener la capacidad de fabricar PGs, todo depende de las enzimas que se necesitan para a los intermediarios peróxidos en PGs.

Son ácidos carboxílicos formados por un anillo central y dos cadenas laterales con longitud de 7 a 8 carbonos. La presencia de uno, dos o tres dobles enlaces en sus cadenas laterales determina su presencia a una u otra serie. Además, la presencia de varios sustitutos oxigenados determina el tipo de prostaglandina, lo cual se observa en la figura anexa:



Las posiciones más importantes son la C-9 y la C-11 en el anillo, y la C-15 en las cadenas laterales. Casi todas las prostaglandinas biológicamente activas poseen un grupo hidroxilo en C-15 y un doble enlace en C-13.

El ácido graso poliinsaturado precursor de la serie 2 de prostaglandinas, que son las más importantes, es el ácido araquidónico. Estos ácidos grasos precursores se localizan unidos a la membrana de la célula, en forma esterificada en sus fosfolípidos. Antes de iniciarse la biosíntesis de las prostaglandinas deben ser liberados por medio de una fosfolipasa. Se sabe de varios estímulos que pueden activar a esta fosfolipasa, entre los cuales se encuentran los estímulos hormonales, nerviosos, mecánicos, químicos, etc.

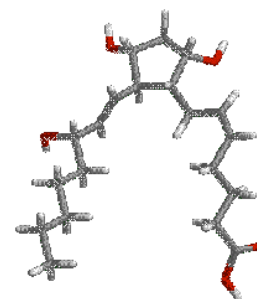
La síntesis de prostaglandinas ocurre más o menos en todo el organismo. En práctica, todas las células son capaces de convertir los ácidos grasos en prostaglandinas. La cantidad producida varía con el tejido, e incluso durante diferentes condiciones varía dentro de un mismo tejido. A la fecha poco se sabe acerca de los factores que normalmente controlan la producción de estos compuestos biológicos.

El primer paso para convertir los ácidos grasos libres en prostaglandinas consiste en introducir el oxígeno en C-9 y C-11. Estas dos sustancias tienen su origen en la misma molécula de oxígeno y los primeros compuestos que se forman con esta reacción de oxigenación son los endoperóxidos PGG y PGH. Estos productos intermedios son biológicamente muy potentes, pueden inducir una agregación plaquetaria muy poderosa, así como vasoconstricción y contracción del músculo liso respiratorio. La reacción de oxigenación, por medio de la cual se forman estos compuestos, es catalizada por la enzima ácido graso-ciclo-oxigenasa. Esta

enzima es fácilmente inhibida por los medicamentos antiinflamatorios no esteroides, como la aspirina, indometacina y naproxén.

Los endoperóxidos PGG<sub>2</sub> y PGH se convierten en diferentes compuestos, entre los cuales se producen las prostaglandinas clásicas PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y PGD<sub>2</sub>; los tromboxanos, el ácido C-17 monohidróxido (HHT), el malondialdehído y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>).

Los pasos metabólicos del tromboxano (TXA<sub>2</sub>) fueron descubiertos al estudiar la función de los endoperóxidos de la prostaglandina en la agregación plaquetaria. Se descubrió que el sistema enzimático de las plaquetas convierte a los endoperóxidos en una sustancia que promueve la aglutinación más poderosa: el TXA<sub>2</sub>. Este compuesto es muy estable, con una T<sub>1/2</sub> de 30 segundos en un medio acuoso.



Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha

Al descomponerse forma TXB<sub>2</sub>. Este pasaje metabólico del tromboxano domina en varios tipos de células y tejidos y se le observa en tejidos como plaquetas, pulmón, bazo y muchos otros. También se descubrió una sustancia fuertemente antagónica la TXA<sub>2</sub> al observar que las paredes de las arterias convertían los endoperóxidos de las prostaglandinas en prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), lo cual ejerce una acción antiaglutinante e induce relajación de las paredes de los vasos sanguíneos. La prostaciclina es muy lábil y se hidroliza rápidamente en 6-ceto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ . El equilibrio entre éstos, el tromboxano y la prostaciclina, explica por qué los medicamentos antiinflamatorios no esteroides que inhiben la formación de estos dos compuestos producen poco efecto in vivo.

El ácido araquidónico también puede ser convertido en hidroxiácidos, entre los cuales se ha descubierto un nuevo grupo de sustancias llamadas leucotrienos.

La presencia de la enzima 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa es la causa principal de que las prostaglandinas sean rápidamente metabolizadas en la mayoría de los tejidos. Para prolongar su efecto biológico existen dos opciones: una, inhibir la enzima causante, y otra, producir análogos que sean más duraderos en su acción, e inclusive más selectivos en su uso.

La química orgánica ha permitido la fabricación de análogos sintéticos de las prostaglandinas, con una T<sub>1/2</sub> más duradera. Los más conocidos son cloroprosteno, dinoprost, prostianol, tiopost, fen-prostaleno, etc. Estos análogos representan alternativas terapéuticas que las prostaglandinas no ofrecen por su metabolismo tan rápido.

### RECEPTORES DE PROSTAGLANDINAS

Se conocen por lo menos 10 receptores para Pga en varios tipos de células, las PGs se ligan con una subfamilia en la superficie celular de siete receptores de transmembrana acoplados a las G-proteínas, estos son nombrados DP1-2, EP1-4, FP, IP1-2, y TP, que corresponden al receptor que los reúne con la PG que le corresponde. Por ejemplo la PGF<sub>2</sub>. Tiene como receptor al FP<sub>A,B</sub> y como receptor que dá la señal al  $\uparrow$ PLC (Gq).

Los diferentes receptores presentes en diferentes células significa que las PGs producen una variedad de efectos en diferentes partes del organismo, entre estos se mencionan:

La creación de hormonas eicosanoides

Afectan el centro termoregulador en el hipotálamo para producir fiebre.

Aumentan el comportamiento sexual en peces dorados.

Se liberan durante la menstruación, sobre todo cuando se presenta la destrucción de las células endometriales, las que liberan su contenido.

Producen contracciones uterinas por liberación de PGs y otros mediadores de la inflamación, consideradas causales de la dismenorrea primaria.

**LAS PGs DE LAS DOS SERIES SE DENOMINAN COMO SIGUE:**

- GA2 Producto de deshidratación de la PGE2
- PGB2 producida por isomerización de la PGA2
- PGD2 Abundante en el tejido nervioso produciendo respuestas alérgicas inductoras de sueño
- PGE2 Vasodilatadora, ejerce una protección celular gástrica, produce efectos pirogénicos, interviene en la resorción ósea, facilitan la liberación de la Hormona del crecimiento, Prolactina, ACTH, FSH y LH incluyendo a la insulina y los esteroides adrenales. Tiene efectos de TSH sobre la tiroides.
- PGF2α Productora de un efecto vasoconstrictor, acción directa sobre la luteolisis y en la labor de parto
- PGG2 Actúa como intermediario de endoperoxidos
- PGH2 precursor endoperoxido para la síntesis de PG
- PGI2 funciona como agregador antiplaquetario, produce vasodilatación
- PGJ2 Producto de la deshidratación de la PGD2
- TXA2 Funciona como agregador plaquetario y produce vasoconstricción

Enseguida veamos un cuadro de los diferentes tipos de prostaglandinas con su receptor y función

Prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>)

Tipo	Receptor	Función
<u>PGI<sub>2</sub></u>	IP <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>vasodilatación</u></li> <li>• Inhibe la <u>agregación plaquetaria</u></li> </ul>
<u>PGE<sub>2</sub></u>	EP <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Broncoconstricción</u></li> <li>• <u>Tracto gastrointestinal</u>: contracción del <u>músculo liso</u></li> </ul>
	EP <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Broncodilatador</u></li> <li>• <u>Tracto gastrointestinal</u>: relaja el <u>músculo liso</u></li> <li>• <u>Vasodilatación</u></li> </ul>
	EP <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Secreción ácida del <u>estómago</u></li> <li>• ↑ Secreción mucosa del estómago</li> <li>• En embarazadas: contracción <u>uterina</u>, dilatación y borramiento cervical</li> <li>• Contracción del músculo liso del estómago</li> <li>• Vasodilatación.</li> <li>• Broncodilatación</li> <li>• Inhibe la <u>lipólisis</u></li> <li>• ↑ <u>autonómico neurotransmisores</u><sup>1</sup></li> </ul>
	Inespecíficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>calvicie</u><sup>1</sup></li> <li>• <u>Pirógeno</u></li> </ul>
<u>PGF<sub>2α</sub></u>	FP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contracción uterina</li> <li>• <u>Broncoconstricción</u></li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares</li><li>• Aumento de flujo de salida del humor acuoso</li></ul> (Véase <a href="#">Latanoprost (PGF2a)</a> ) |
|--|--|

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Las prostaglandinas ejercen su acción al acoplarse a un receptor específico presente en la membrana celular, donde inducen un cambio electromagnético que les permite atravesar la barrera celular externa y acoplarse con la adenilociclasa y activar al AMPc, que a su vez actúa como segundo mensajero en el interior de la célula. Así el AMPc activa los sistemas enzimáticos de las cinasas que son las que desatan la respuesta celular característica.

### **COMO SE LIBERAN LAS PGs DE LAS CÉLULAS**

Se encontró un transportador de PGs el PGT, SLCO2A1, como mediador de la entrada de la PG por las células, y la liberación de PGs se logra por la acción de una proteína multifarmaco resistente 4 que son las MRP4, ABCC4 que pertenecen a la familia transportadora casete conjugadora de ATP, sin embargo estos procesos necesitan más investigación.

### **ACCIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LOS ÓRGANOS GENITALES**

Las prostaglandinas, principalmente la PGE2 y la PGF2 $\alpha$ , han sido relacionadas con el control fisiológico de muchos y diferentes eventos que se suceden en los órganos reproductores del hombre relacionados con la fecundidad, ovulación y habilidad del cuerpo lúteo, contractilidad tubaria y contractilidad del útero preñado y no preñado.

Al considerar todas estas posibles funciones fisiológicas de las diferentes prostaglandinas se sugiere utilizarlas para resolver diferentes problemas clínicos. En el hombre se utilizan con muchos fines; sin embargo uno de los principales está relacionado con el efecto estimulante que ejercen estos compuestos sobre el miometrio.

### **EFFECTO SOBRE LOS ORGANOS GENITALES MASCULINOS**

Existen muchas prostaglandinas de las series E y F en el líquido seminal del hombre. Se han encontrado recientemente cantidades muchos más grandes de 19-hidroxi-PGF en este líquido. El líquido seminal de hombres normales contiene aproximadamente 270 microgramos de 19-hidroxi-PGE, 60 de PGE, 20 de hidroxi-PGF y 7 de PGF por ml.

Tal parece que las prostaglandinas se forman en las vesículas seminales. La administración de testosterona aumenta la formación de ellas y de otras sustancias inhibitoras de las mismas, las cuales reducen de manera importante la cantidad de prostaglandinas presentes en el semen. Se ha observado que hombres infecundos presentan concentraciones disminuidas de prostaglandina E en relación con hombres fecundos. También se ha observado esta correlación de la prostaglandina y la fecundidad en la oveja. No se sabe cómo influye la prostaglandina sobre la fecundidad. Se ha sugerido que altera la motilidad uterina después de que se deposita el semen en la vagina y permite o ayuda al transporte de espermatozoides, pero esta sugerencia todavía no ha sido apoyada experimentalmente. En práctica, las prostaglandinas E2 y F2 $\alpha$  estimulan al útero humano no preñado, se desconoce si esto interviene en el transporte de espermatozoides.

Tal parece que las prostaglandinas por su capacidad de estimular el músculo liso se relacionan con el proceso de eyaculación. También estimulan o inhiben in vitro la contractilidad

espontánea de los músculos aislados del pene humano, dependiendo de los medicamentos utilizados.

### **EFFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA FUNCIÓN OVARICA**

La función ovulatoria incluye dentro de sus eventos secuenciales la maduración del óvulo, ruptura folicular y desarrollo del cuerpo lúteo. Parece que las prostaglandinas se relacionan muy estrechamente con este proceso en algunos primates, pero su función en relación con los mismos eventos en el hombre todavía no ha sido dilucidada.

El proceso de ruptura folicular requiere la presencia de las prostaglandinas. Se ha observado que el incremento en la concentración de  $PGF2\alpha$  y  $PG2$  en el líquido folicular sucede sobre todo en el momento de la ovulación. En muchos animales de laboratorio, los inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas inhiben la ovulación cuando son administrados en la circulación general o inyectados directamente en el folículo. La  $PGF2\alpha$  estimula la contractibilidad ovárica en especies inferiores de primates, primates y en el hombre, efecto que puede ser la causa de la ruptura folicular. La activación de colagenasas y proteasas provoca un debilitamiento de la pared folicular, lo cual puede ser también un mecanismo relacionado con la ruptura del folículo.

Se ha estudiado el efecto de la aspirina sobre la ovulación en el hombre. La medicación con este compuesto no altera la temperatura basal del cuerpo, los niveles urinarios de LH, la progesterona plasmática y el moco cervical durante las fases del ciclo menstrual.

La realización de una laparotomía durante la fase secretoria excluye la posibilidad de un óvulo atrapado y de luteinización folicular durante el estudio de estas experiencias.

Hay muchos datos que respaldan el concepto de que la  $PGF2\alpha$  es el factor uterino que origina la luteólisis en muchas especies de primates inferiores. Se observa la liberación pulsátil de  $PGF2\alpha$ , proveniente del útero, hacia el final del ciclo estral; se inicia justamente antes de producirse la regresión del cuerpo lúteo en varios animales. En el humano se observa incremento de la biosíntesis  $PGF2\alpha$  a nivel del endometrio durante la menstruación.

En general la  $PGF2\alpha$  no ejerce un efecto luteolítico después de administrarla por vía intravenosa en el humano, aunque la terapéutica provoca una sangría ligera del útero; inclusive la administración intrauterina de dosis elevadas de  $PGF2\alpha$  parecen ineficaces. Si se inyecta la  $PGF2\alpha$  directamente en el cuerpo lúteo a través de un laparoscopio, se observa una rápida y profunda disminución de los niveles de progesterona plasmática, lo cual coincide con el establecimiento de la sangría uterina.

También se ha observado disminución transitoria en los niveles de progesterona plasmática durante la infusión intravenosa de los análogos de la prostaglandina, como el 17-fenil  $PGF2\alpha$  y el 15-metil- $PGF2\alpha$ . Ambos poseen una afinidad muy elevada para el receptor de la  $PGF2\alpha$  en el cuerpo lúteo, y su degradación metabólica es mucho más lenta. Los receptores específicos para la  $PGF2\alpha$  también se presentan en el cuerpo lúteo del humano. El hecho de que el cuerpo lúteo humano sea insensible a la acción luteolítica de  $PGF2\alpha$  exógena probablemente se deba a que la  $PGF2\alpha$  se sintetiza localmente en el ovario, y es posible que la viabilidad del cuerpo lúteo sea controlada en su totalidad dentro del ovario.

### **EFFECTO SOBRE LA CONTRACTILIDAD DEL ÚTERO NO PREÑADO.**

En la mujer, la inyección intravenosa de PGE y de PGF en dosis efectivas eleva el tono uterino. Se observa un incremento en la frecuencia y amplitud de las contracciones. Cuando se realiza

una infusión continua de PGF<sub>2</sub> o PGE<sub>2</sub> durante varias horas se induce un patrón de la contractilidad del útero preñado que todavía no ha sido estudiado con detalle.

La actividad del útero humano se estimula también después de la administración intrauterina de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  o de PGE<sub>2</sub>. La dosis umbral es generalmente 10 ó 20 veces menor que aquella utilizada por inyección intravenosa, posiblemente por el hecho de que después de la administración en la circulación general sólo una pequeña cantidad de sustancia llega al útero. Durante las fases de proliferación y secretoras del ciclo menstrual, la administración intrauterina de 1 a 5 mg de PGE<sub>2</sub> o PGF<sub>2</sub> $\alpha$  estimula la contractilidad uterina, mientras que se hace menos obvio el efecto durante la fase periovulatoria. Si se administra una dosis elevada de PGE<sub>2</sub> (100 a 200 mg) en el momento de la ovulación, puede producir un efecto inhibitorio. Se ha informado de una inhibición después de la administración de PGE<sub>2</sub> durante la menstruación, mientras que el efecto de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  es el de una estimulación.

Se ha observado un patrón patológico de contractilidad uterina durante la menstruación, caracterizado por un alto nivel de tono entre contracciones y una alta amplitud de éstas. Varios estudios muestran un nivel más elevado de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en el endometrio y en la sangre menstrual en las mujeres que sufren de dismenorrea, en comparación con voluntarias normales. Se ha observado también un incremento en la concentración del metabolito 15-ceto-13, 14-dihidro PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en la sangre periférica durante el estado de dismenorrea. La medicación con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas hace que disminuya en forma rápida el tono basal, así como la amplitud y frecuencia de las contracciones y causa un alivio total del dolor en muchos pacientes dismenorréicos. Es probable que el efecto rápido de los inhibidores de la biosíntesis de la prostaglandina (1 a 2 horas) refleje una inhibición inmediata de la síntesis de la prostaglandinas, que se encuentra más acelerada de lo normal y que indica un almacenamiento premenstrual de cantidades crecientes de prostaglandinas, lo cual de hecho es menos importante.

En muchos animales, la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  producida por el endometrio controla la viabilidad del cuerpo lúteo, pero en el humano constituye un importante factor en el control del tono uterino y en la motilidad espontánea.

### **CONTRACTILIDAD TUBARIA**

El oviducto de la mujer contiene PGE y PGF. Se ha localizado la presencia de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en la mucosa del oviducto antes de que suceda la ovulación. En general, la PGF predomina en el istmo, mientras que la PGE predomina en el ampulla. In vivo, la inyección intravenosa o la instilación de PGE<sub>2</sub> $\alpha$  provoca estimulación en la luz del oviducto, mientras que la PGE<sub>2</sub> por la misma vía inhibe la contractilidad de éste. La función de las prostaglandinas endógenas sobre la trompa de Falopio en relación con la fecundación y el transporte del óvulo todavía no ha sido estudiada. Parece que las prostaglandinas participan en cierta manera en el complejo control de estos mecanismos.

### **CONTRACTILIDAD DEL ÚTERO PREÑADO**

Tanto los compuestos PGE como los PGF siempre estimulan la actividad del útero humano preñado, después que se administra una dosis intravenosa. La dosis umbral de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  es aproximadamente 10 veces mayor que la de PGE<sub>2</sub>. La infusión intravenosa de PGE<sub>2</sub> o de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  a término pueden producir una actividad uterina similar a la observada durante el parto espontáneo. La sensibilidad del útero preñado a la PGE<sub>2</sub> y a la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  aumenta a medida que

progresa la preñez. Sin embargo, al contrario de la oxitocina, la cual tiene muy poca actividad oxiótica durante el primero y segundo trimestres de la preñez, es muy pequeña la diferencia en sensibilidad a la prostaglandina, que se observa en el útero a término y aquella que se observa en el útero recién preñado. En el humano se utiliza la PGE<sub>2</sub> (dinoprostone), la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (dinoprost) y el metil éster de la 15-metil prostaglandina E<sub>2</sub> $\alpha$ , que cuando administradas por vía intravenosa o de manera preferente por la vía extra-amniótica o intra amniótica. La última solo es útil después de las 14 a 16 semanas de gestación.

Las prostaglandinas primarias también ejercen una acción estimulante sobre el miometrio preñado después de que son instilados por vía uterina. Lo mismo sucede cuando son instilados en el saco amniótico o en el segmento uterino inferior. A diferencia de las prostaglandinas, las dosis elevadas de oxitocina (5 a 10 U.I.) no producen efectos cuando se administran por estas vías.

Se han diseñado varios métodos para estimular el útero con prostaglandinas, con los cuales se pone fin a la preñez y se induce el parto en o cerca de término.

Parece estar bien estudiada la función de la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en los eventos que provocan el parto espontáneo en las diferentes especies. A la fecha se acepta la teoría lisosómica del parto, según la cual la decidua se enriquece con lisosomas y éstos se mantienen en equilibrio debido a la presencia de sustancias estabilizadoras, en particular la progesterona. El inicio del parto y el aborto es precedido por un incremento en el escape de fosfolipasa A<sub>2</sub> hacia el citoplasma, el cual a su vez da lugar a una liberación de ácido araquidónico, incrementa la producción de prostaglandinas y estimula la contractilidad uterina.

En el hombre el incremento de la liberación de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  se asocia con el parto en varios estudios. Se encuentran pequeños incrementos en los niveles plasmáticos periféricos de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  cuando se llega a término, pero la concentración se eleva 10 a 30 veces más durante el parto activo. Se ha demostrado que los metabolitos de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y PGE<sub>2</sub> incrementan paulatinamente su concentración a medida que progresa la preñez, y se observa una excreción máxima al final de ésta. También aumenta de manera significativa la concentración de PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en el líquido amniótico después de las 36 semanas de preñez. Es mucho más prolongada la duración de la preñez y del parto en las pacientes medicadas con aspirina durante la preñez (porque sufren enfermedades reumáticas) que la de un grupo testigo. También se ha demostrado que la administración de inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas constituye una terapia eficaz contra las contracciones uterinas prematuras.

Las prostaglandinas son de gran importancia en la mujer porque inician y mantienen la contractilidad uterina durante el aborto y el parto espontáneo. Sin embargo es diferente el estímulo que inicia la producción de prostaglandinas. A diferencia de lo observado en la oveja, en la mujer el feto parece intervenir de una manera menos importante para iniciar el parto. Existe poca evidencia experimental de que el parto del humano está precedido por una liberación mayor de estrógenos de la placenta fetal. Se ha propuesto que la iniciación del parto es un evento de maduración genética determinado a nivel del amnios o del corion, o de ambos. El feto y la madre pueden modular pero raramente controlar el momento del nacimiento.

## **LIBERACION DE LA PROSTAGLANDINA F<sub>2</sub> $\alpha$ DURANTE EL CICLO ESTRUAL**

La liberación de la prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$  ocurre al final del ciclo estrual en los animales domésticos, con el objetivo de terminar la función del cuerpo lúteo (CL). Se puede observar

esta liberación al medir en la circulación periférica un metabolito de prostaglandina  $F2\alpha$  que es el 15-ceto-13, 14-dihidro-PGF $2\alpha$ . Antes y durante la regresión del CL se observa una serie completa de episodios secretores de este metabolito.

Durante la preñez temprana se altera esta liberación de tal manera que permite la continuidad funcional del CL.

La infusión intrauterina de yodo provoca un alargamiento del ciclo estrual en la vaca, dependiendo del momento en que el animal se encuentre. En general si se administra el yodo por vía intrauterina a la mitad del ciclo se acorta su duración, y si se administra aproximadamente por el día 15 se prolonga el ciclo. Una explicación de este efecto es que la infusión de yodo causa endometritis, y cuando se está produciendo la reparación en cuando se libera la prostaglandina  $F2\alpha$ .

La progesterona también juega un papel importante en el control de la duración de la secreción de PGF $2\alpha$  durante el proceso de luteólisis. La liberación de PGF $2\alpha$  parece ser un fenómeno de todo o nada, y los niveles de progesterona mantienen esta liberación una vez que se ha iniciado, pero no parece controlar la intensidad, duración y secuencia en la concentración del metabolito de la prostaglandina.

Durante los períodos de liberación prolongada de PGF $2\alpha$  se palpan pequeños folículos en los ovarios de la vaca. Estos folículos no ovulan, o se luteinizan hasta que se quitan los implantes. Estos folículos probablemente secretan estrógenos y es entonces imposible juzgar si la progesterona por sí sola o en combinación con los estrógenos desencadena la liberación de PGF $2\alpha$ .

### **FUNCIÓN LUTEOLÍTICA DE LA PROSTAGLANDINA EN LA YEGUA**

En la yegua no preñada el cuerpo lúteo tiene una vida media de 14 días y su viabilidad es controlada por la liberación de PGF $2\alpha$ . La luteólisis funcional, es decir, la disminución de secreción de la progesterona ocurre en un período aproximado de 40 horas. Se observa que antes de la primera disminución de la concentración de prostaglandina existe liberación de PGE $2$  con duración de tres a cinco horas. La persistencia del cuerpo lúteo en el animal preñado puede ser inducida por la secreción de estrógenos provenientes del cigoto en formación; se puede suprimir la síntesis de PGF $2\alpha$ , así como inhibir su liberación, lo cual es de hecho fundamental para el establecimiento de la preñez. La persistencia de la fase lútea también ocurre en las yeguas no preñadas. Ocurre en yeguas con genitales normales, que tienen la síntesis insuficiente y una liberación disminuida de PGF $2\alpha$ . Siendo éste el origen del problema, parece suceder este defecto a nivel celular y bioquímico. La persistencia de la fase lútea también sucede en las yeguas cuyo endometrio ha sido dañado por procesos inflamatorios crónicos. Se provoca una luteólisis prematura al administrar PGF $2\alpha$  exógena por provocar la liberación endógena de PGF $2\alpha$  por el útero. Para esto el cuerpo lúteo debe tener cierta edad, es decir, de cuatro a cinco días antes de que sea susceptible a la luteólisis.

Al depositar solución salina en el útero se provoca la presencia de cantidades importantes de PGF $2\alpha$  la cual es liberada a los 5 ó 10 minutos después de iniciar la infusión salina. Esta liberación puede inducir luteólisis con un patrón de liberación muy similar, si no idéntico, al que se observa en la regresión espontánea. Debe existir previo período de sensibilización por medio de la progesterona, el cual dura varios días, lo que probablemente sea necesario para que se establezca el sistema enzimático uterino, indispensable para que se sintetice la PGF $2\alpha$ . La síntesis y liberación de PGF $2\alpha$  también sucede en la yegua como respuesta a una



inflamación aguda del endometrio. Cuando se observa que los ciclos estruales son muy cortos se puede sospechar la presencia de una infección uterina. El estro inducido por la administración de prostaglandina en la yegua tiene duración y fecundidad normales.

Las yeguas son muy sensibles al efecto de las prostaglandinas sintéticas porque muestran signos colaterales inmediatos, los cuales se relacionan con la estimulación general del músculo liso. Entre aquellos se pueden mencionar áreas de sudación en el cuello, hombros y regiones centrales de abdomen; aumento en la frecuencia cardíaca y respiratoria; un fuerte incremento en la motilidad del tubo digestivo, lo que provoca defecaciones repetidas, pujos y varios signos de incomodidad gastrointestinal. Estos signos aparecen 10 a 15 minutos después de la administración intramuscular de los análogos de prostaglandinas y desaparecen una hora después.

La sincronización del estro en las yeguas se logra al administrar dos dosis de PG o de sus análogos, con intervalos de 14 días. Se presenta el estro dos a cuatro días después de la segunda inyección de PG. Es aconsejable administrar 2 500 a 3 000 UI. de HGC a las seis horas después de la última inyección de PG para asegurar la ovulación.

## FARMACOLOGÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS

### EL FLUPROSTENOL

### EL CLOROPROSTENOL

Análogo sintético de la PGF<sub>2α</sub>. Provoca una rápida regresión del cuerpo lúteo al mismo tiempo que provoca estimulación de la musculatura uterina y relajación del cérvix.

En vacas entre los días 10 y 150 de gestación puede provocar el aborto dos a tres días post administración. Se indica (500 µg IM) para el tratamiento de quistes luteales, piómetra o endometritis crónica y expulsión de fetos momificados. Puede ser empleada en casos de retención de placenta conjuntamente con oxitocina y colagenasa.

El aborto terapéutico está indicado en bovinos tanto en gestaciones normales como anormales; en el primer caso se refiere a cuando una hembra de escasa talla ha sido servida accidentalmente por un macho de gran tamaño (generalmente preñez por robo) o en el segundo caso cuando hay maseración fetal o diferentes patologías en la gestación. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010106.html>

### DOSIS

PERROS: 1 – 5 mcg/kg una vez al día, a veces se necesitarán hasta dos a tres semanas de tratamiento.

Para terminar preñez: 1 – 2.5 mcg/kg SC diario por 4 – 7 días ha sido útil para terminar preñez con 30 días de gestación.

Se puede usar atropina para antagonizar efectos colinérgicos.

GATOS: Piómetra 500 micrograms IM ( 97% eficacia) , En piómetra o endometritis crónica, fetos momificados, quistes luteínicos

BOVINOS: En estro no detectado y repetidora con presencia de cuerpo lúteo

500 micrograms IM; estro debe presentarse en 2 – 5 días y se puede inseminar durante el estro o se insemina doble 72 a 96 horas pos inyección. Para inducir el aborto, una semana después de la monta hasta el día 150 de gestación:

500 micrograms IM; aborto inicia en 4 – 5 días pos inyección

Para monta controlada:

Con una única inyección, solo en animales con CL maduro y no preñada administrar 500 microgramos de cloprostenol IM. Estro se presenta en 2 – 5 días. Inseminar normal, o a 72 y 96 hs pos inyección, asegurar estado anatómico normal, no preñez y con ciclos normales; administrar 500 microgramos IM. Repetir dosis 11 días después. En el caso de que el estro se presente 2 – 5 días después de la segunda inyección, se puede inseminar en los tiempos acostumbrados, o dado el caso se insemina una vez a las 72 hs pos inyección, asimismo se puede inseminar dos veces, a las 72 y a las 96 hs después de la segunda inyección, Cuando entran en estro después de la primera inyección se pueden inseminar en la forma acostumbrada.

EQUINOS: Para inducer el aborto antes del 12o día de gestación: 100 microgramos IM, y mas efectivo en los días 7 y 8 pos estro. La yegua es usual que regrese al estro dentro de los 5 días después.

PORCINOS: Para inducer el parto 175 microgramos IM; administrar a los 2 días o menos de la fecha programada para su parto, el parto se inicia en 28 a 36 hs después de la última inyección, el Autor complementa con la administración de 10 a 30 UI de oxitocina, logrando acortar el tiempo de parto, sobre todo útil para evitar partos en los fines de semana J, Anim Vet Adv. 8(6) 1045-1048, 2009.

OVEJAS Y CABRAS: Inducción del parto en cabras 62.5 – 125 microgramos IM a 144 días de gestación, aplicándola muy temprano en la mañana para que el parto se inicie a las 30 – 35 hs después de la inyección. Es aconsejable que la cabra se separe en un paridero con un ambiente tranquilo.

## **FENPROSTALENE**

Un análogo de la natural, esta PG se recomienda en becerras en engorda para inducir el aborto, por cuestiones económicas, esto en animales preñados de 150 días o menos.

En porcinos se usa para inducción del parto en hembras adultas y primerizas con preñez de por lo menos 112 días.

En caninos la administración de 50 µg induce el aborto en hembras a los 3 a 13 días después de su administración, en perritas puede inducir el aborto hacia la mitad de la gestación, en las cuales, al siguiente estro tendrían una baja tasa de concepción [doi.org/10.1292/jvms.64.993](https://doi.org/10.1292/jvms.64.993)

En marrabas 0,5 mcg de Fenprostalene seguidas 20 hs después de 20 UI de oxitocina permite un parto programado como lo ha expuesto el autor J, Anim Vet Adv. 8(6) 1045-1048, 2009.

## **TIAPROST**

Análogo sintético de la F2a EMEA/MRL/502/98-FINAL

Se usa para terapéutica del subestro, endometritis crónica y abortar fetos momificados además de la inducción del parto.

En bovinos, equinos y porcinos se usa para la sincronización del estro.

Como residuos, se observa que 24 hs después del tratamiento no representa problema en carne y leche.

En dosis única IM se recomienda para las especies siguientes:

Bovinos .750 mg (.10 to .25 mg/kg),

Equinos .450 mg (0.6 to 1.125 mg/kg b),

Porcinos 300 to 600 mcg (2.0 to 3.0 mg/kg),

Ovejas 150 to 225 mxg (2.5 to 3.75 mg/kg).

## ALFAPROSTOL

**CARBOPROST** Utilizado en yeguas para programar el estro y planificar la monta. En casos de anestro pos destete en animales productivos, y es más potente que la  $PG2\alpha$ , una inyección de 2 mg induce el parto, al día siguiente en marranas al final de su gestación

AGRICULTURAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, VOL. 4, No 4, pp 358 - 360, 2012

En CONEJOS combinado con eCG, en sincronización no afecta fertilidad al posparto sincronizado pero puede aumentar el tamaño de gazapos al nacimiento. [doi.org/10.4995/wrs.2003.498](https://doi.org/10.4995/wrs.2003.498)

En perros cuando existe una monta no deseada, se usaba el estrógeno. Con alfaprostol (10 mcg/kg) y cabergolina (10 mcg/kg) se puede medicar a la perra preñada, y el aborto es más eficiente. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 30 Apr 2010, 123(5-6):236-242

Se administra IM

DOSIS

BOVINOS: 1.5 mg/100kg

Porcinos 2 mg/marrana

YEGUAS; 3 mg

Análogo de  $PGF_{2\alpha}$  (15-methyl- $PGF_{2\alpha}$ ) con propiedades oxytócicas.

Usado en emergencias de hemorragias, más efectivo que la oxitocina

## MISOPROSTOL

El misoprostol es un análogo semi-sintético de la prostaglandina E1

Con uso más orientado hacia problemas gástricos

## PROSTAGLANDINA E2 ( $PGI_2$ .)

Principio activo del medicamento conocido como dinoprostone. producida en el endotelio y parénquima pulmonar. Es ligeramente broncodilatadora, bloquea a la histamina y a la  $PGF$ , en el músculo liso bronquial humano(19), es un poderoso vasodilatador pulmonar (20), aumenta la permeabilidad microvascular(21) y favorece la migración no dirigida de neutrófilos y eosinófilos humanos(22) . La actividad in vivo de la  $PGI_2$  persiste durante 3 a 8 min., hasta que se hidroliza para dar el metabolito 6-CETO- $PGF_{1a}$  que, por su estabilidad, permite servir como indicador de la formación de su progenitor inestable

Muy importante durante el trabajo de parto (maduración del cuello uterino, por medio del reblandecimiento del mismo, estimula las contracciones uterinas), también estimula los

osteoblastos a liberar factores que estimulan la reabsorción ósea por los osteoclastos. La PGE2 es también la prostaglandina que induce la fiebre.

La PGE2 suprime la señalización del receptor de células T y puede desempeñar un papel en la resolución de la inflamación.

un [inserto vaginal](#) de liberación controlada, el cual se usa para ayudar a la maduración cervical para el proceso del parto. La dinoprostona es un vasodilatador directo, relaja el músculo liso e inhibe la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas. No inhibe la agregación plaquetaria.

En humanos se usa el misoprostol combinado con un antiprogéstágeno (la mifepristona) para producir el aborto. Al comienzo del tratamiento se administra la mitad del comprimido de misoprostol (100 mcg) con las comidas y al acostarse, durante diez días; si el paciente tolera la medicación, se administran 200 mcg cada 6 horas.

## **PROSTAGLANDINA E2: DINOPROSTONA DINOPROST**

agente oxiótico en la inducción de parto, es la más importante en la regulación de las funciones del tracto GI, incluyendo la protección de la mucosa gástrica y la motilidad.

la PGE2 se atribuye a su unión a 4 subtipos de receptores acoplados a proteínas G denominados receptores EP (EP1, EP2, EP3 y EP4), por lo que la expresión de éstos será crítica a la hora de determinar las funciones biológicas de la PGE2. Son codificados por diferentes genes y están bien conservados en mamíferos, desde el ratón hasta el hombre. Todos estos subtipos están expresados en la membrana plasmática; además, el EP3 y el EP4 pueden mostrar una localización en la membrana nuclear.

### **DOSIS IM**

BOVINOS 25 – 35 mg

EQUINOS 5 mg

PORCINOS 10 mg

OVEJAS 6 – 8 mg

PERROS 0.25 . 0.5 mg

## **PROSTACICLINA: EPOPROSTENOL**

Se trata de una prostaciclina (PGI2) de síntesis empleada como alternativa a la heparina.

### **Latanoprost**

Nuevo agente antiglaucomatoso, análogo de la prostaglandina F2a, de segunda línea como hipotensor ocular. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó este fármaco para ser utilizado como antiglaucomatoso, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, que no reaccionaban o toleraban otros tratamientos. Se utiliza en forma tópica ocular una vez al día, y se recomienda su uso nocturno.

## **LUPROSTIOL**

Prostaglandina sintética luteolítica, usada en yeguas para el control del estro y terminar gestación. En bovinos para control del estro, subestro, terminar preñez, inducir parto, tratamiento de la piometra, endometritis crónica y en fetos momificados. Combinada con luprostiol se observa mayor sincronización del estro, superando el uso de hCG y cloprostenol sin afectar fertilidad [doi.org/10.1016/j.jevs.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.07.004).

En estos estudios se observó que 7.5 mg de luprostiol es la dosis más efectiva para inducir el parto en marranas DOI: [10.1016/0093-691x\(89\)90516-5](https://doi.org/10.1016/0093-691x(89)90516-5)

### **DOSIS**

BOVINOS 15 mg

EQUINOS 7.5 mg

OVEJAS Y CABRAS 7,5 mg

PORCINOS 7.5 mg

## **PROSTALENE**

Utilizado en equinos, vía subcutánea 5 mcg/kg

## **F<sub>2</sub>-ISOPROSTANOS (F<sub>2</sub>-IsoPs)**

Grupo parecido a las F<sub>2</sub>α presentes en concentraciones nanomolares en la sangre produciendo efectos excitadores en los tejidos vasculares, incluyendo la aorta y las arterias pulmonares DOI: [10.4172/2167-0501.1000246](https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000246)

Productos de la peroxidación lipídica a nivel de lípidos de membrana catalizados por los radicales libres, el 8-epi-F<sub>2</sub>α, es un vasoconstrictor poderoso a nivel renal activando receptores TX.

## **USO DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA OVEJA Y LA CABRA**

En los experimentos con estos animales se observa que la prostaglandina PGF<sub>2</sub>α así como todos los análogos comerciales conocidos, no son capaces de producir estro ni ovulación cuando los animales se encuentran en su fase de anestro, pero sí producen un efecto luteolítico muy poderoso en las cabras y ovejas que se encuentran en su ciclo, sobre todo cuando se les administra el medicamento al cuarto o quinto días del ciclo estroal.

El uso práctico de las prostaglandinas para controlar el estro se limita entonces a la época de apareamiento, tanto en la cabra como en la oveja, porque es realmente cuando tienen un sistema reproductor funcional.

El estro se controla con la administración de una dosis en aquellas hembras que no muestran estro durante cinco días antes del tratamiento. Cuando las ovejas y las cabras muestran ciclos intermitentes se les puede controlar el estro por medio de dos inyecciones de prostaglandinas administradas con un intervalo de ocho a 11 días.

El porcentaje de hembras que muestran estro es variable, entre 50 y 100. Conviene hacer notar que la fecundidad es también muy variable y depende de la cantidad, del momento de la inseminación natural o del tipo mismo de inseminación. El acortamiento del ciclo puede contribuir a la infecundidad porque probablemente altera el transporte de espermatozoides.

La función de aborto o parto es posible en la cabra donde la preñez es mantenida por la producción de progesterona en el cuerpo lúteo, puesto que estos animales dependen del cuerpo lúteo y entonces la prostaglandina  $PGF2\alpha$  puede ser muy eficaz para producir el parto. Hasta la fecha no se pueden utilizar en gran escala estos métodos para facilitar el parto en los rebaños de cabras y ovejas, sobre todo en México, donde la presencia de estro en la cabra y en la oveja puede ser espontáneo todas las épocas del año.

De hecho la sincronización del estro en la oveja ha sido más adecuada mediante la utilización de implantes de progesterona o el uso de esponjas intravaginales que contienen 40 mg de acetato de medroxiprogesterona. Se les deja actuar por 12 a 14 días, y el día que se les extraen se les aplica una dosis de 500 U.I. de PMSG. El estro se presenta en un periodo de 24 horas. Esta manipulación ha sido realizada por el autor en ovejas en anestro y han ciclado con buenos resultados. También se ha utilizado la PMSG (500 a 1 250 U.I.) 24 a 72 horas antes de inyectar su análogo de las prostaglandinas, las cuales provocan estro unas 36 horas después de la inyección de prostaglandina en ovejas ciclando. Sólo se debe evitar realizar el tratamiento al inicio o al final del ciclo.

### **USOS DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA CERDA**

En esta especie las prostaglandinas se utilizan con poca frecuencia en el control del estro y ovulación, y de hecho sólo se utilizan estos medicamentos por sus propiedades luteolíticas. Uno de los problemas de las granjas porcinas se presenta al final de la lactación y en las cerdas prepúberes, las cuales muestran mucho problema para inducir y agrupar el estro y la ovulación, sobre todo aquellos animales que no han presentado estro. Se han propuesto muchas técnicas terapéuticas basadas en el uso de las hormonas gonadotrópicas. Sin embargo, las prostaglandinas utilizadas en los animales que están ciclando sólo se emplean para controlar la duración de la fase lútea, así como la secreción de hormonas gonadotrópicas.

En la cerda en tiempo de ciclo, el cuerpo lúteo (CL) que se forma después de la ovulación secreta progesterona durante la fase lútea, la cual tiene una duración aproximada de 14 a 15 días. La evolución de los niveles de progesterona en la sangre ya han sido bien estudiados. Se ha observado que los niveles circulantes llegan hasta los 40-50 mg/ml. Al final de la fase lútea disminuyen drásticamente, y su disminución precede al incremento en los niveles sanguíneos de la hormona  $PGF2\alpha$  o de uno de sus metabolitos: el 13,14-dihidro-15-ceto- $PGF2\alpha$ . La secreción de estos medicamentos probablemente oscila de una manera característica en cuanto a su concentración sanguínea a nivel útero-ovárico-venoso. Los momentos en que se presenta una secreción importante de  $PGF2\alpha$  indican que es el agente luteolítico del ciclo estrual de la cerda. En esta especie, así como en otros mamíferos, la histerectomía alarga la vida del cuerpo lúteo. Además al inicio de la gestación, los niveles de  $PGF2\alpha$  al nivel de la sangre venosa uterina o de su metabolito a nivel periférico sanguíneo son mucho menores que los observados durante el ciclo estrual, aunque se pueden medir grandes cantidades de  $PGF2\alpha$  o de su metabolito a nivel de los lavados uterinos. La histerectomía o la presencia de embriones evita la regresión del CL, y en consecuencia inhibe la secreción endocrina de  $PGF2\alpha$ . Este efecto que se presenta al inicio de la gestación se atribuye a la secreción de estrógenos por los mismos embriones. En la cerda, sin embargo, los efectos producidos por

una sola administración de  $\text{PGF2}\alpha$  difieren de acuerdo con la edad del CL. De hecho no producen regresión si se administra la  $\text{PGF2}\alpha$  antes del duodécimo día del ciclo. Después de este tiempo, la  $\text{PGF2}\alpha$  o uno de sus análogos inducen luteólisis y las cerdas entran en estro unos cuantos días más tarde. Esto también sucede después de la histerectomía.

Ya que este efecto luteolítico de la  $\text{PGF2}\alpha$  o de uno de sus análogos se relaciona con el desarrollo del cuerpo lúteo, el período durante el cual se puede emplear la  $\text{PGF2}\alpha$  para sincronizar el estro es muy corto para que sea útil, en contraste con lo observado en la especie bovina. No obstante, se ha llegado a la conclusión de que conviene utilizar una combinación de progestágenos y de  $\text{PGF2}\alpha$  o de uno de sus análogos para aplicarlo en cualquier fase del ciclo estrual. La manipulación con estas hormonas es mejor que el uso de estrógenos o progestágenos, o inclusive mejor que correr el riesgo de que la cerda aborte para presentar estro. En consecuencia al productor o al ganadero no le gustará el hecho de que se haga que aborte la cerda para volver a inseminarla.

### **CONTROL DEL TIEMPO DEL PARTO EN LA CERDA.**

La duración de la gestación en la cerda varía poco si se compara con otras especies. Sin embargo, los nacimientos se esparcen por toda la semana de trabajo y la mayoría se sucede entre los 111 y 117 días de gestación. Además puede ocurrir el parto en cualquier momento del día, a pesar de que existe ritmos circadianos muy marcados para ello. Estos ritmos varían de acuerdo con las condiciones ambientales pero parecen no sufrir cambios relacionados con la duración de la gestación. La fase de expulsión de los cerditos dura un promedio de dos a tres horas y se caracteriza por su variabilidad. Los cambios uterinos mencionados se relacionan con una disminución repentina del nivel de progesterona a nivel sanguíneo materno, y se suceden debido a numerosas modificaciones en las secreciones hormonales observables en la sangre materna y fetal. La disminución repentina de los niveles maternos de progesterona constituyen una respuesta al incremento inicial de los niveles de  $\text{PGF2}\alpha$ .

Se observa que esta última y su metabolito aumenta rápidamente su concentración en la sangre materna; asimismo se observa que aumenta en la sangre fetal y en los líquidos alantoides. Este incremento en los niveles maternos estimula la secreción de oxitocina, lo que aumenta todavía más las contracciones uterinas. En la cerda la producción de progesterona por el CL es lo que mantiene la gestación, y el medio por el cual se controla el momento del parto, evento relacionado también con el mantenimiento artificial o la supresión de los niveles de progesterona en la sangre. No existe ventaja alguna en prolongar la gestación porque si esto sucede aumenta la muerte prenatal de los productos. Para evitar que se prolongue la gestación se emplean varios métodos. Uno de los más eficaces consiste en provocar o inducir el parto en el momento adecuado, es decir, antes de que suceda de modo natural por la administración o por el uso de un mecanismo luteolítico apropiado. En la cerda parece que la  $\text{PGF2}\alpha$  es la hormona que causa la luteólisis al final de la gestación. Esto se deduce del hecho de que se incrementa el metabolito de la  $\text{PGF2}\alpha$  en la sangre materna durante el momento en que la progesterona disminuye su concentración. Y cuando se utiliza indometazina, la cual inhibe la síntesis de  $\text{PGF2}\alpha$ , se impide este incremento plasmático; y con la administración exógena de  $\text{PGF2}\alpha$  se restaura la luteólisis. Además se ha demostrado que la administración exógena de ésta induce luteólisis al final de la gestación, y lo mismo sucede si se administra cualquiera de sus análogos, sin modificar la evolución de los estrógenos plasmáticos, aunque se tienen informes de una disminución en los niveles entre los animales tratados en comparación

con los animales tomados como grupo testigo. Todavía no están bien dilucidados los factores que regulan el mecanismo luteolítico que determina la terminación de la gestación en la cerda. Se sabe que esto depende de los fetos y que se relaciona con los corticosteroides e indirectamente por la secreción de  $PGF2\alpha$ .

La inducción de parto en la cerda se puede lograr en teoría de varias maneras. Se utilizan corticoides sintéticos administrados en dosis masivas, lo cual disminuye la duración de la gestación, pero su efecto es tan variable que en los estudios experimentales no hay diferencia con los animales tomados como testigo. También se administra oxitocina que sólo es efectiva unas horas antes de que suceda la expulsión. Se han utilizado otros medicamentos que estimulan directamente el músculo liso, entre los cuales se cuentan la acetilcolina, la pilocarpina o la eserina, que no tienen efecto alguno. Por tanto, una de las técnicas más eficaces consiste en utilizar medicamentos con propiedades luteolíticas al igual que las prostaglandinas. Para esto se emplea la misma  $PGF2\alpha$  o sus análogos y se ha observado que después de la inyección de  $PGF2\alpha$  o de uno de sus análogos se provoca el parto en 90 a 95% de las cerdas en un período de 48 horas, con muy pocas fallas en su acción. Cuando se utilizó el cloprostenol en una piara, el 80% de las cerdas parieron a las 18 a 36 horas después de la administración del análogo de PG; sólo 60% parieron durante las horas de trabajo después del tratamiento. La sincronización de los nacimientos varía en los diferentes estudios. Esto probablemente es debido a la influencia que pudieran tener los ritmos circadianos específicos de cada raza de cerdo estudiada. Los intervalos promedio que se observan entre el tratamiento y el parto varían entre 20 a 40 horas, según la fase de gestación en que se encuentren, y no se correlacionan con el tamaño de la camada. Esta viabilidad es en general menor de 10 horas y parece ser independiente de la fase de gestación en que se administra el medicamento.

Los partos así inducidos toman curso normal, y la expulsión de los cerditos y sus placentas es igual que la observada en animales de control. Asimismo el número de cerditos vivos al nacer parece ser igual con prostaglandinas o con parto espontáneo. Si se planea el parto en las cerdas se reducen las pérdidas posnatales, sobre todo se limita el porcentaje de cerditos vivos que sufren aplastamiento por su madre. Sin embargo, cuando se induce el nacimiento de manera demasiado prematura, es decir, en más de tres días, disminuye la sobrevivencia posnatal, y la mayor de las pérdidas ocurre durante los primeros tres días de lactación. El peso al nacimiento y el crecimiento de los cerditos después del tratamiento con PG es ligeramente menor al observado en cerdas que paren espontáneamente. La velocidad de crecimiento durante la primera semana de lactación parece que depende del tiempo de premadurez que tengan los cerditos al nacimiento. Se puede también decir que la lactación en la cerda no sufre alteraciones como resultado del tratamiento con PG cuando se aplica para inducir nacimientos prematuros. Esto ha sido confirmado en diferentes experimentos donde se utilizó la  $PGF2\alpha$  o sus análogos.

Asimismo se ha observado in vitro que la  $PGF2\alpha$  y la  $PGE2\alpha$  no ejercen efecto antioxiótico sobre la inyección de la leche. La frecuencia de agalactia después de administrar  $PGF2\alpha$  o sus análogos supera a la observada en animales testigo. En muchos estudios confirman que después de usar prostaglandinas disminuye el número de animales que sufren el síndrome MMA.

Cabe mencionar que las cerdas medicadas con prostaglandinas presentan fecundidad normal durante el estro posterior al destete.

En la experiencia del autor se puede utilizar la oxitocina como complemento a la PG para inducir el parto en forma programada en la cerda. En el día 111 de preñez se administran 175



mg de cloroprostenol y a las 20 horas después de la administración de PG se aplican 30 UI. de oxitocina. El parto se sucede en 2-3 horas después de la administración de la oxitocina. Lo que permite programar las pariciones en los hatos comerciales en función de la mano de obra y sus horarios de trabajo. De esta manera las pérdidas por falta de atención se disminuyen.

## **USOS DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA TERAPEUTICA DE LAS INFECCIONES DESPUES DEL PARTO.**

### **PIOMETRA BOVINA**

Las infecciones que siguen al parto en la vaca se presentan como una secuela usual de los disturbios periparto, como distocia, retención de placentas y endometritis aguda. Se piensa que se relaciona la piometra con la muerte embrionaria temprana. La piometra en las vacas se define como un estado caracterizado por acumulación de pus en el útero, persistencia del cuerpo lúteo, y anestro. En estos animales disminuye la capacidad del útero para fabricar la prostaglandina y en consecuencia se prolonga el diestro debido a la presencia del cuerpo lúteo. La piometra resultante después del parto o de la inseminación responde a la administración de PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , lo que hace que se vacíe el útero y se presente estro tres a cuatro días después de ser inseminadas. A estos animales medicados con PG no se les administró tratamiento generalizado o intrauterino a base de antibióticos u otros medicamentos. Aún utilizando dosis muy bajas de prostaglandinas es posible inducir luteólisis cuando hay piometra. Otros estudios muestran que las vacas resistentes a los antibióticos responden muy bien al atender la piometra con la administración de análogos de las prostaglandinas.

Por experiencias propias, en aquellos animales que muestran deficiencias de manejo y de alimentación las prostaglandinas no son del todo eficaces para reducir la piometra, sino que deben complementar con una cuidadosa inspección que identifique la presencia de fiebre y permita establecer la terapia antibiótica necesaria.

### **ENDOMETRITIS CRONICA EN ANIMALES EN CICLO**

La infección posterior al parto, metritis aguda o endometritis en la vaca dan lugar a la presencia de endometritis crónica que se caracteriza por la presencia de un útero ligero o moderadamente aumentado de tamaño; esto se origina en un engrosamiento de la pared uterina. Estos animales suelen presentar una secreción mucopurulenta que sale de la vulva, lo cual manifiesta la presencia de endometritis purulenta con poca o ninguna acumulación de líquido en el útero. Estas vacas presentan ciclos irregulares. Se sabe que se recuperan espontáneamente en muchos casos, pero hay que esperar varios ciclos para que esto suceda. Los estrógenos endógenos producidos en el momento del estro parecen facilitar la recuperación. Podría ser útil aumentar la cantidad de estrógenos por períodos cortos, combinándola con la administración de PG. Con este manejo terapéutico las vacas presentarán estro a intervalos de 10 días en vez de esperar los ciclos normales de 21 días.

Esto podría ayudar a la recuperación y reducir el intervalo entre partos, lo cual sería de gran beneficio para el ganadero. No hay datos que respalden el uso benéfico de PG en estos casos, pero parecen favorables las observaciones aportadas por médicos veterinarios que practican la clínica diaria.

### **METRITIS AGUDA, ENDOMETRITIS, PIOMETRITIS**

Las infecciones agudas o subagudas que se presentan después del parto son difíciles de curar en diferentes especies animales. Ha sido preocupación continua la necesidad de utilizar

medicamentos que promuevan la involución y el vaciado del útero en estos casos y mantener en funciones el cérvix. La  $PGF2\alpha$  produce contracción del útero en varias especies. En la oveja, la  $PGF2\alpha$  ejerce efectos de dilatación y la relajación muy efectiva en el cérvix. A la fecha no se han utilizado estos efectos con propósitos terapéuticos. Sin embargo en la perra, parece que con la utilización de la  $PGF2\alpha$  se logran buenos resultados terapéuticos en la metritis, endometritis y piometritis posparto. En las alteraciones uterinas similares ocurre después del estro o se inducen en respuesta a tratamientos hormonales, por ejemplo después de la administración de progestágenos. Las enfermedades uterinas en el perro pueden ser de tipo agudo o crónico. Durante muchos años estos problemas han sido resueltos por medio de la histerectomía. Pero con el uso terapéutico de las prostaglandinas se inaugura la alternativa a la cirugía. La  $PGF2\alpha$  es un coadyuvante de gran valor en el tratamiento de estos problemas. Se administran dos veces al día 4000 mcg/kg peso vivo de  $PGF2\alpha$  por vía intramuscular en la perra que sufre de piometra, y se continúa la medicación hasta que disminuye o se detenga por completo la secreción. Esta medicación vacía el útero y mantiene el cérvix abierto. Se ha pensado que el perro es muy sensible a las prostaglandinas de la serie F, y también presenta una gran variación en cuanto a la dosis luteolítica efectiva y a la dosis letal media, lo cual permite establecer que las prostaglandinas para los perros tienen una proporción terapéutica de 5:1 (dosis terapéutica 1 mg/kg; dosis letal 5.13 mg/kg).

También se obtienen excelentes resultados con la administración de  $PGF2\alpha$  en dosis de 250 mg/kg por vía subcutánea, administrada diariamente por uno a cuatro días, como único tratamiento en casos de enfermedad uterina del perro, como endometritis, metritis y piometritis. Por otra parte, la administración de dos inyecciones de  $PGF2\alpha$  por vía subcutánea, en dosis de 0.1 ml/kg, administradas a intervalos de 24 horas y seguidas de la medicación con ampicilina oral durante cuatro semanas presenta una terapéutica exitosa para la piometra canina con cérvix abierto.

## **RESUMEN DE LAS ACCIONES BIOLÓGICAS DE LAS PROSTAGLANDINAS Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS**

En principio todos estos compuestos deben ser usados exclusivamente por receta médica expedida por veterinarios con cédula profesional.

La Prostaglandina  $F2\alpha$  es la forma natural, y el dinoprost trometamina es el análogo sintético.

Los análogos químicos de la  $PGF2\alpha$  son:

- El Prostalene
  - El Fluprostenol
  - El Cloroprostenol
  - El Fenprostalene
  - El Alfaprostol y
  - El Tiaprost
- Habrán más nuevos

## **EFFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE EL ORGANISMO EN EL CEREBRO**

En este sitio ejercen una función neurotransmisora produciendo efectos de estimulación y depresión. Se considera responsable de la percepción del dolor y de la fiebre.

## **EFFECTO EN EL SISTEMA ENDÓCRINO**

Parece que se encuentran relacionados con los procesos de neurotransmisión en forma conjunta con los factores liberadores de hormonas del hipotálamo y la comunicación de estos con la glándula pituitaria

### **EFEECTO EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

La PGF<sub>2</sub> produce un incremento en la capacidad de respuesta a la adrenalina.

### **EFEECTO EN EL APARATO CARDIOVASCULAR**

La PGE y la PGA producen un fuerte efecto vasodilatador. Debido a esto pueden disminuir la presión sanguínea, y asimismo aumentar el flujo de sangre a los órganos, como ejemplo el corazón y el riñón.

La PGF<sub>2</sub> $\alpha$  posee un efecto predominante de vasoconstricción, y la TXA<sub>2</sub> posee una fuerte capacidad vasoconstrictora. La PGI<sub>2</sub> (Prostacilina) ejerce una acción vasodilatadora y también produce una baja de la presión arterial.

La PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> tienen un efecto farmacológico de importancia debido a que cuando se liberan en forma local mantienen patente el ducto arterioso en los neonatos humanos y animales.

### **EFEECTO EN LA SANGRE**

La PG<sub>1</sub> tiene la capacidad de inhibir la agregación de las plaquetas.

La PGI<sub>2</sub> también promueve y controla la agregación plaquetaria.

La TXA<sub>2</sub> es muy poderosa como inductora de la agregación plaquetaria.

La PGA<sub>2</sub>, PGE y PGE<sub>2</sub> promueven la eritropoyesis estimulando la liberación renal de eritropoyetina.

### **EFEECTO EN EL PULMÓN**

La PGF<sub>2</sub> $\alpha$  provocan la contracción del músculo liso de los bronquiolos.

La PGE<sub>1</sub> y la PGE<sub>2</sub> producen un efecto poderoso de broncodilatación.

La TXA<sub>2</sub> ejerce una potente acción broncoconstrictora.

### **EFEECTO EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL**

Las PGEs pueden aumentar la velocidad de paso del alimento y de esta manera acortar el tiempo de tránsito. Debido a este efecto se les asocia con la producción de diarrea, cólicos intestinales y dolor en el tracto GI.

Las PGEs, PGAs y PGI<sub>2</sub> tienen la capacidad de inhibir la secreción ácida del estómago.

La PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  pueden estimular y aumentar la secreción de moco en el estómago y en el intestino. Debido a esto provocan el movimiento de grandes cantidades de agua y electrolitos desde los tejidos hacia la luz intestinal.

### **EFECTOS EN EL RIÑÓN**

Las PGEs, PGAs y la PGI<sub>2</sub> pueden aumentar el flujo sanguíneo renal, lo que a su vez produce una diuresis, que se acompaña una eliminación de sodio y potasio por su efecto en el transporte tubular de estos electrolitos.

### **EFEECTO SOBRE EL ÚTERO**

Las PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  estimulan al músculo liso uterino en presencia de preñez dando lugar a fuertes contracciones.

### **EFFECTO EN EL OVARIO**

Las PGs controlan gran parte de la fisiología del cuerpo lúteo; de tal manera que si el animal se encuentra preñado, entonces se mantiene la función del cuerpo lúteo, la sustancia que produce el efecto luteotrófico es la LH proveniente de la hipófisis anterior.

Si el cuerpo lúteo regresiona entonces el ciclo se vuelve a iniciar. La sustancia que produce la luteólisis en forma natural es la Prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$  la cual se fabrica en el útero no preñado y llevada por difusión contracorriente hacia la arteria ovárica para que esta la lleve a su destino y ejerza su efecto luteolítico.

Tanto la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  como sus análogos provocan la regresión del cuerpo lúteo. Después de la luteólisis los niveles sanguíneos de progesterona disminuyen precipitadamente y esto da la señal al hipotálamo para liberar GnRH y este llega a la hipófisis anterior para promover la liberación de FSH para que se reinicie el desarrollo folicular en el ovario.

### **RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA PGF<sub>2</sub> $\alpha$ Y SUS ANALOGOS SOBRE EL TRACTO REPRODUCTOR**

En principio tienen la capacidad de lisar al cuerpo lúteo maduro; lo que permite utilizarlas en la sincronización del estro y para la inducción del aborto en la preñez temprana.

Tienen la capacidad de inducir el parto siendo más efectivos casi a término, y cuando el producto puede sobrevivir.

Cuando se administran al final de la preñez inician o desatan la cascada de eventos hormonales característicos del parto.

En el útero inducen fuertes contracciones, lo cual se presume que se debe a mecanismos indirectos.

En el útero no preñado también inducen fuertes contracciones lo cual es de utilidad para evacuar la cavidad uterina cuando necesario; tal es el caso de infecciones.

### **RESUMEN DE LA FARMACOCINETICA Y BIOTRANSFORMACION DE LAS PG**

Las prostaglandinas naturales (como la PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ) son inactivadas de manera rápida por biotransformación al llegar al torrente sanguíneo. Sin embargo los análogos, debido a las modificaciones de su molécula tienden a permanecer activas por más tiempo, debido a esto la vida media es variable. La vida media de la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  es menor que 10 minutos, mientras que el cloroprosteno presenta una fase de eliminación de 4 horas y el fenprostalene llega a permanecer activo de 12 a 23 horas.

En ocasiones los análogos de PG se disuelven en vehículos de lenta absorción y utilizando la vía subcutánea de administración, el contacto con la sangre se retarda y permanece activa por más tiempo. Como ejemplo de esto se puede citar al fenprostalene.

### **RESUMEN DE LOS USOS TERAPEUTICOS DE LAS PG Y SUS COMBINACIONES**

#### **VACA**

Indicaciones: sincronización del estro, aborto en las terneras, montas no deseadas, estros silenciosos, quistes lúteos, piometra, endometritis, metritis, fetos momificados (asegurar la expulsión total). Inducción del parto (después de los 265 días de preñez), en quistes foliculares

con un tratamiento previo de GnRH o de HCG y 10 días después con PG. En hidroamnios e hidroalantoides.

Dosis en inducción del parto:

PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (dinoprost) 25 a 30 mg i.m.

Cloroprostenol 500 mcg i.m.

Para inducir el aborto:

En preñez de 7 a 100 días todas las PG son efectivas.

En preñez de 100 a 150 días, el Fenprostalene y el Cloroprostenol son efectivos.

En preñez de 150 a 255 días la eficacia es muy relativa.

### **CERDA**

Para inducir el parto a partir del día 111 de preñez, se puede administrar 30 UI. de oxitocina 20 horas después de la PG para que el parto se suceda 2 horas después del oxitócico.

Para inducir el aborto, administrar PG después del día 11 de preñez.

### **YEGUA**

Se indica para el tratamiento del diestro persistente, la retención del cuerpo lúteo puede tener relación con la lactación, pseudopreñez, muerte fetal temprana y resorción y en yeguas vacías o primerizas.

Para inducir el celo al posparto, se administra 7 a 9 días después de la presentación del calor posparto.

Es necesario determinar si la yegua está ciclando, y se administran dos tratamientos con 10 a 15 días de intervalo.

Para inducir el aborto se administra una dosis en el día 35 de preñez. Después del día 70 de preñez se deben administrar por lo menos 3 dosis cada 24 horas.

Para inducir el parto casi a término, se puede usar la oxitocina en dosis de 120 a 140 unidades por vía intramuscular y de 2.5 a 10 unidades si se emplea la vía intravenosa. Las PG son menos confiables.

### **PERRA**

Las PG se deben utilizar con cuidado, debido a los efectos secundarios que se producen.

Como luteolítico abortivo: Dinoprost 0.25 mg/kg. También el cloroprostenol y fluprostenol en dosis de 10 a 40 mcg/kg.

Para inducir vómito y diarrea se puede usar dinoprost en dosis de 0.022 a 0.555 mg/kg intramuscular.

### **GATA**

Las PG se pueden utilizar para interrumpir la preñez después del día 40, administrando el dinoprost en dosis de 0.5 a 1 mg/kg por vía subcutánea repitiendo la dosis 24 horas después.

En casos de piometra se puede usar la misma medicación anterior usando la mitad de la dosis mencionada.

Durante el diestro temprano las PG no producen luteólisis.

## **LEUCOTRIENOS (LTs)**

Su nombre se relaciona con los leucocitos, porque se obtuvieron por primera vez de estas células, conjugados con uniones dobles. Los productos de la lipoxigenasa de cadena recta derivados del ácido araquidónico son producidos en un número limitado de tejidos (LTB<sub>4</sub> por los neutrófilos, LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> principalmente por los macrófagos, y es probable que patofisiológicamente sean tan importantes como las Prostaglandinas. Se sintetizan por vía de la 5-lipoxigenasa (5-LOX) en los neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos y keratinocitos.

Se sintetizan también en los pulmones, bazo, cerebro y en el corazón.

Entre los estímulos que promueven su síntesis se incluyen:

La fagocitosis y los complejos inmunes en los macrófagos, por los anticuerpos IgE de los mastocitos, por la liberación del Factor Activador Plaquetario (PAF) desde los basófilos y los mastocitos. La enzima 5-LOX reacciona con el ácido araquidónico para formar el intermediario 5-HPETE, reducido por la LTA<sub>4</sub>. Se observa en leucocitos humanos que una enzima sintetiza 6-HPETE y LTA<sub>4</sub> y esta última es hidrolizada para convertirla a LTC<sub>4</sub> con la presencia de glutatión y de la glutatión s-transferasa.

Los LTs contraen el músculo liso y los cisteinil Lcs producen contracciones del músculo liso de las vías aéreas en los ataques asmáticos, además los Lcs participan en procesos inflamatorios en las enfermedades vasculares y de la piel.

Los LTs son vasoconstrictores muy efectivos, y mucho más poderosos que la histamina, entre sus varios efectos se observa que aumentan la permeabilidad de los capilares, aumentan la secreción de moco, disminuyendo el movimiento ciliar, lo que frena el transporte de moco hacia el exterior de las vías aéreas.

La producción de LCs se puede impedir con bloqueadores como zileuton, que quela a la enzima que porta un ion Fe. Pero el zileuton es hepato tóxico.

En perros y gatos se han utilizados algunos antagonistas de LCs como el Montelukast y el zafirukast para problemas de espasmos bronquiales y para aliviar y mejorar las funciones pulmonares. No son efectivos para el tratamiento de ataques agudos de asma, pero se han usado como coadyuvantes de dermatitis atópica.

## **ZAFIRUKAST, MONTELUKAST**

Se absorben rápido PO, se une a proteínas plasmáticas en un 99%

## **FACTOR DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA (PAF)**

Presente y liberado en diferentes células como los neutrófilos, macrófagos activados, eosinófilos, mastocitos y plaquetas. El PAF actúa en muchas células, además de las plaquetas. Es más de 1000 veces más potente que la histamina y la bradiquinina.

El PAF se conjuga a un receptor que se acopla a dos diferentes tipos de proteínas G como las G<sub>i/o</sub> y la G<sub>q</sub> cuya señal está mediada por la síntesis de ácido nítrico en el endotelio.

PAF posee un efecto vasodilatador poderoso lo que provoca una baja de la presión arterial disminuyendo la resistencia vascular periférica. Asimismo aumenta la permeabilidad vascular lo que produce desplazamientos de líquidos abandonando el compartimiento vascular.

Su efecto principal es la de promover la agregación plaquetaria, además de estimular la agregación de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos.

Produce contracción del GI, del útero y músculos bronquiales. Tiene relación con las respuestas inflamatorias y alérgicas, se considera que interviene en los efectos tóxicos de los picaduras de abejas y de víboras.

### **ANGIOTENSINAS**

CAPTOPRIL, ENALAPRIL, LISINOPRIL, BENAZEPRIL, y otros fármacos inhiben la conversión enzimática de angiotensina I a angiotensinógeno II  
.No se han presentado reportes de su uso en MVZ

## LITERATURA CITADA PROSTAGLANDINAS

- 1.- Adams, H.R.: Prostaglandins. In: Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th. ed. Edited by: Booth, N.H., Mc Donald, L.E. pp. 459-468. Ed. Iowa State University Press. USA, 1988.
- 2.- Armstrong, J.D., O'Gorman, J. Roche, J.F.: Effects of prostaglandin on the reproductive performance of dairy cows. *Veterinary Record* 125: 597-600 (1989).
- 3.- Atroshi, F., Rizzo, A., Kangasniemi, R., Sankari, S., Typpönen, T., Osterman, T. and Parantainen, J.: Role of Plasma Fatty Acids, Prostaglandins and Antioxidant Balance in Bovine Mastitis. *J. Vet. Med.* 36: 702-711 (1989).
- 4.- Berardinelli, J.G. and Adair, R.: Effect of prostaglandin F2a dosage and stage of estrous cycle on the estrous response and corpus luteum function in beef heifers. *Theriogenology* 32(2): 301-314 (1989).
- 5.- Cooper, W.L.: Clinical Aspects of Prostaglandins in Equine Reproduction. In: Equine Pharmacology. Edited by: Powers, J.D. and Powers, T.E. pp. 225-232. Ed. American Association of Equine Practitioners. USA, 1978.
- 6.- Crossland, J.: Lewis's pharmacology, 5th. ed. Chapter: The prostaglandins. pp. 361-392, Ed. Churchill livingstone. Great Britain, 1980.
- 7.- Desaulniers, D.M., Guay, P. and Vaillancourt, D.: Estrus induced with prostaglandin F2a, cloprostenol or fenprostalene during the normal estrous cycle, superovulation and after embryo collection. *Theriogenology* 34(4): 667-683 (1990).
- 8.- Gaines, D.J. and Eicker, S.: Effectiveness of Prostaglandin Treatment of Anestrus in Dairy Cows. *The Bovine Practitioner* (24): 98-105 (1989).
- 9.- Goldyne, M.E.: Prostaglandinas y otros eicosanoides. En: Farmacología básica y clínica. de: Katzung, B.G. pp. 224-233. Ed. El manual moderno., México, 1984.
- 10.- Herschler, R.C., Kent, J.S., Tomlinson, R.V.: New prostaglandins: present studies and future. In: Veterinary pharmacology and toxicology. Edited by: Ruckebush, Y., Toutain, P., Koritz, G.D. pp. 213-220. Ed. MPT. Press Limited, Great Britain, 1983.
- 11.- King, S.S. and Evans, W.J.: Effects of arachidonic acid and oxytocin on equine endometrial PGF2a during normal cycles and pseudopregnancy. *Theriogenology* 7(5): 303-308 (1987).
- 12.- Moncada, S., Flower, R.J., Vane, J.R.: Prostaglandins, prostacyclin, and tromboxane A2. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman, A., Goodman, L.S. Gilman, A. pp. 668-681, Ed. Macmillan, USA 1980.
- 13.- Peter, A.T. and Bosu, W.T.K.: Peripartur endocrine changes associated with retained placenta in dairy cows. *Theriogenology* 28(3): 383-394 (1987).
- 14.- Slenning, D.B. and Farver, T.B.: Estrus Detection Efficiency and the Effects of Using Prostaglandin-F2alpha in a Commercial Dairy Herd. *Preventive Veterinary Medicine* 8: 269-282 (1990).
- 15.- Smith, B.J.: Prostaglandins and Related Eicosanoids. In: Basic Pharmacology in Medicine. Edited by: Dipalma, J.R. and DiGregorio, G.J. pp. 181-194. 3th. ed. Ed. McGraw-Hill. N.Y., 1990.
- 16.- Thompson, F.N., Page, R.D., Cook, C.B. and Caudle, A.B.: Prostaglandin F2a metabolite levels in normal and uterine infected postpartum cows. *Veterinary Research Communications* 11: 503-507 (1987).
- 17.- Tsutsui, T., Kawakami, E., Orima, H. and Ogasa, A.: Effects of PGF2a-analogue Administration During the Luteal Phase on the Next Estrous Cycle in the Bitch. *Jpn. J. Vet. Sci.* 51(4): 809-811 (1989).



- 18.- Upson, D.W.: Prostaglandinas. In: Handbook of Clinical Veterinary Pharmacology. pp. 305-316. 2nd. ed. Ed. Veterinary Medicine Pub. USA, 1985.
- 19.- Watson, D.E. and Hinrichs, K.: Effect of prostaglandin F2 alfa on adrenal-produced steroid hormones in cows. Am. J. Vet. Res. 59(7): 1078-1079 (1989).
- 20.- Weber, E.M., White, E.M., Guard, L.Ch., Matsas, J.D., Hatfield, E.Ch., Smith, C.M. and Stehman, M.S.: Effect of large palpable ovarin follicles on response to prostaglandin administration in dairy cows with corpora lutea. Can. Vet. J. 30: 231-234 (1989).
- 21.- Widowski, M.T. and Curtis, E.S.: Behavioral responses of periparturient sows and juvenile pigs to prostaglandin F2 alfa. J. Anim. Sci. 67: 3266-3276 (1989).

## SISTEMA ENDOCRINO Y MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA REPRODUCTOR 2020

Las funciones del organismo están reguladas por la interacción de dos sistemas: el sistema nervioso central, que transmite la información de manera rápida y específica a través de impulsos nerviosos por sus unidades funcionales llamadas neuronas; y el sistema endocrino, que regulan las funciones orgánicas a través de señales llevadas por sustancias secretadas por glándulas internas que vierten sus productos secretores en el torrente sanguíneo.

Estos dos sistemas se interrelacionan entre sí de manera morfológica y funcional. Obsérvese que tanto el sistema nervioso endocrino como el sistema nervioso central tienen igual importancia. El sistema nervioso central ejerce una acción aferente y lleva impulsos al hipotálamo para que de ahí la información pase al sistema endocrino y éste libere hormonas con acción periférica. Así se completa el reflejo de modulación de las funciones orgánicas.

El funcionamiento del sistema endocrino se conoce desde hace muchos años; por ejemplo, la castración es una costumbre antigua cuyos efectos son bien conocidos. Al inicio del Cristianismo la gente creía que las enfermedades se producían debido a una falta de sustancia de los órganos internos. Era entonces obvio que curaban las enfermedades administrando una alimentación a base de estos órganos. Sin embargo, el conocimiento científico del sistema endocrino se inicia con la primera observación que hizo Berthold en 1849. Este investigador trasplantaba testículos a gallos capones, de tal manera que los efectos de la castración no se hacían evidentes. Addison, 1855, relacionó la atrofia de la corteza suprarrenal con lo que hoy se llama enfermedad de Addison.

En 1856, Brown Sequard demostró que la adrenalectomía es fatal en el perro.

Asimismo, en 1889 Mering y Minkowski demostraron que la extirpación experimental del páncreas produce diabetes sacarina.

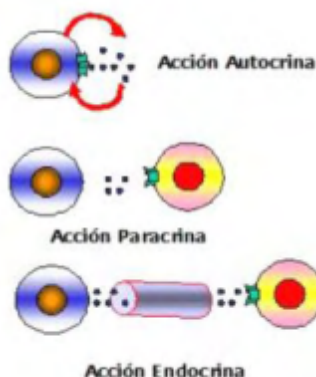
En 1901, Takamine obtuvo la adrenalina en forma pura.

En 1902, Baylis y Starling utilizaron por primera vez el término hormona, para indicar aquello que agita o estimula.

Hormona: es toda sustancia química orgánica de cualidades específicas, producida y secretada por ciertas células en el líquido extracelular, que ejerce su efecto en un órgano o tejido efector, en el cual muestra uno o más efectos fisiológicos específicos.<sup>3,8,11</sup>

### CLASIFICACIÓN

Según su acción, las hormonas se clasifican en hormonas locales y hormonas generales. Son hormonas locales aquellas que se sintetizan, ejercen su acción y se inactivan en el mismo sitio donde se producen. Como la acetilcolina y la noradrenalina.



Clasificación: según la distancia en donde actúan respecto a su origen.

Autocrinas: actúan sobre la misma célula que las libera.

Paracrinas: actúan sobre células ubicadas en las proximidades de la célula que las produce. (prostaglandinas)

Endocrinas: sintetizadas y liberadas al torrente sanguíneo, por glándulas endocrinas, actúan en un lugar distante al sitio de liberación. (LH, FSH)

Las hormonas generales constituyen lo que puede llamarse médula espinal del sistema endocrino, y son aquellas que se sintetizan y se secretan en una glándula y después son transportadas por el torrente sanguíneo para ejercer su acción en un punto distante.

También se puede hacer una clasificación química de las hormonas generales, según la cual las hormonas se dividen en esteroides y proteínas o sus derivados.

Los esteroides son sustancias secretadas por la corteza adrenal y las gónadas.

Las proteínas o sus derivados son sustancias secretadas por la hipófisis o pituitaria, tiroideas, paratiroides, páncreas y médula adrenal. Entre éstas también se encuentran ciertas excepciones, como la relaxina que es una proteína secretada por el ovario. A las hormonas no se les puede considerar como enzimas, porque su función es regular reacciones, no iniciarlas; son eficaces en pequeñas cantidades, por lo cual se denominan biocatabólicas; su secreción no es constante; son producidas en un órgano, ejercen su efecto en otro, y son vertidas en el torrente sanguíneo antes de ser usadas.<sup>15,25,30</sup>

La acción de las hormonas está regulada por cinco factores:

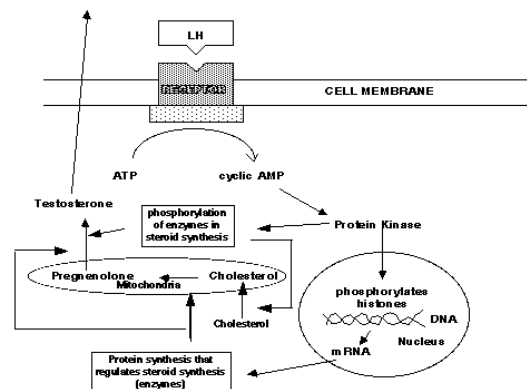
- a) La cantidad sintetizada por la glándula de origen.
- b) El sistema específico de transporte plasmático; por ejemplo, la globulina copuladora de la tiroxina, la globulina copuladora de las corticosteroides, y la globulina copuladora de las hormonas sexuales.
- c) Su biotransformación en una sustancia más activa.
- d) Los receptores que difieren de tejido a tejido y que pueden encontrarse presentes, ya sea en el citosol o en la membrana celular.
- e) La degradación de éstas en el hígado y en el riñón. Este proceso hace que se mantengan en equilibrio dentro de los niveles sanguíneos del individuo: la progesterona tiene una vida activa (T1/2) de 4 minutos, mientras que la ACTH presenta una T1/2 de 5 minutos, la tiroxina posee un T1/2 de 10 días.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS

Las hormonas ejercen su efecto en dos pasos. En el primero las células ligan, toman o atrapan a la hormona por medio de receptores específicos que se encuentran presentes en la membrana celular o en otro sitio celular. En el segundo, estimulan la adenilciclase presente en la membrana, la cual transforma el ATP en AMP cíclico para dar la energía necesaria con la cual se realice la síntesis proteínica. Muchas hormonas producen sus efectos por la vía del AMP. Entre éstas se puede mencionar la paratiroidea, adrenocorticotrópica, luteinizante, tiroideoestimulante, glucagón, adrenalina y vasopresina. Al inyectar AMP cíclico por vía intravenosa se producen efectos de estimulación parecidos a los que ejercen las hormonas LH y ACTH.

## TEORÍA DEL RECEPTOR FIJO

Con esta teoría se explica que algunos receptores de las hormonas forman parte estructural de la membrana celular, en un sitio accesible sobre el cual la molécula hormonal se puede adherir. Los efectos que ocurren



sobre este receptor pueden ser de dos tipos: específicos cuando las hormonas ejercen su acción sobre conjuntos de células que forman glándulas específicas, por ejemplo: el ACTH que estimula a las células de las glándulas adrenales. De los efectos no específicos se mencionan aquéllas donde los receptores celulares responden a diversas hormonas, como es el caso de las células grasas que en su unidad estructural, el adipocito, responde con acción lipolítica a varias hormonas, como la adrenalina, noradrenalina, ACTH, TSH, secretina y glucagón.

La presencia de un receptor discriminador situado en una parte accesible logra la especificidad de las hormonas; mientras que la no especificidad es mediada a través de una ciclasa transportadora que tiene afinidad por varios receptores.

### **RECEPTOR MOVIL**

En este tipo de receptor la hormona atraviesa la membrana celular y se une a un receptor transportador que la conduce a través de la membrana nuclear y el citoplasma para ejercer su efecto en una proteína aceptadora específica presente dentro del núcleo. Una vez que la hormona llega a este punto estimula al DNA para producir RNA que ejerce su acción sobre los polisomas, donde ejerce una acción conjunta con proteínas específicas de diferentes tejidos para lograr la fabricación de productos enzimáticos estructurales y secretores, e incrementar la biosíntesis de fosfolípidos con la ayuda de energía proveniente de la glucosa y amino ácidos que son absorbidos para integrarse a los polisomas. Además se aprovecha la presencia de agua y de iones para mantener el equilibrio osmótico de las reacciones. El paso del receptor móvil se resume en la figura anexa.

Este movimiento de las hormonas a través de las células para llegar a su sitio receptor se observa en varias de ellas; por ejemplo, el mecanismo que utilizan los esteroides, androsterona y dihidrotestosterona.<sup>3,5,7,30</sup>

### **ACCION DE LAS HORMONAS EN LAS CELULAS BLANCO**

Las hormonas ejercen su acción sobre las células blanco por diferentes mecanismos, entre las cuales están los siguientes:

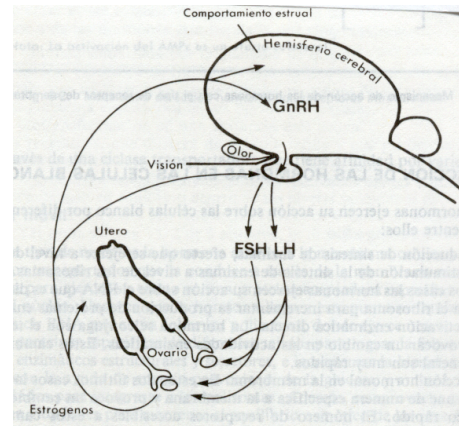
1. Por inducción de síntesis de enzimas, efecto que se ejerce a nivel del núcleo.
2. Por estimulación de la síntesis de enzimas a nivel de los ribosomas. En estos dos casos las hormonas ejercen su acción sobre el RNA que es dirigido hacia el ribosoma para incrementar la producción de proteínas enzimáticas.
3. Activación enzimática directa. La hormona se conjunta con el tejido para provocar un cambio en las actividades enzimáticas. Estos cambios por lo general son muy rápidos.
4. Por acción hormonal en la membrana. En estos dos últimos casos la hormona se une de manera específica en la membrana y provoca un cambio metabólico rápido. El número de receptores accesibles a estos cambios está influido por cambios en el medio y en el metabolismo de las células. Por ejemplo, al aumentar la concentración sanguínea de la insulina o de la tiroxina disminuyen respectivamente en su sitio de acción los números de receptores.
5. Influencia hormonal sobre los nucleótidos cíclicos. En este caso las hormonas ejercen su acción al estimular el AMP cíclico se asocia con reacciones adrenérgicas.

En todos los sitios de acción de las hormonas se requiere la presencia de calcio, puesto que la ausencia de éste tiende a inhibir la acción hormonal.

## CONTROL DE LA SECRECIÓN HORMONAL

El control de la secreción de las hormonas se realiza por medio de un mecanismo llamado retroalimentación. Este establece un sistema de autocontrol en la secreción de hormonas. Existen dos tipos de retroalimentación: una positiva y otra negativa.

La retroalimentación positiva se produce cuando al aumentar la concentración de una hormona se aumenta la concentración de otra. Y la retroalimentación negativa se ejerce cuando al aumentar la concentración de una hormona disminuye la concentración de otra. Este es el mecanismo usual que se observa; sucede en el control de las secreciones glandulares de los animales domésticos (Vease la figura anexa).



## FACTORES DE LIBERACION

Los factores de liberación representan un sistema de comunicación entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino. Estos factores de liberación son sustancias fisiológicas capaces de inhibir o estimular la secreción de las glándulas. Estas sustancias tienen como función liberar hormonas adenohipofisarias. Se encuentran presentes a nivel hipotalámico, y su liberación está modulada por sistemas de control hormonal, y también por influencias ambientales, como el fotoperíodo, el dolor, disturbios emocionales, sujeción, anestésicos, excitación sexual, ordeña, etc.

En la figura anexa se observa cómo los factores de liberación son secretados en el hipotálamo y vertidos al sistema portahipofisario para llegar a la adenohipófisis y provocar la liberación de las hormonas correspondientes.

Uno de los primeros factores descubiertos fue el factor liberador de corticotropina o CRF. Se ha observado que el factor de liberación de LH y de FSH es probablemente el mismo, por lo cual se le denomina GnRH.

Se requiere la presencia de O<sub>2</sub> y de AMP cíclico. En la figura siguiente se observa cómo el factor liberador de hormona del crecimiento, llamado GRF, actúa sobre el somatotrofo para provocar la liberación de la hormona STH.<sup>5,7,16,26</sup>

**Hormonas liberadoras hipotalámicas** Las hormonas liberadoras hipotalámicas son un conjunto de péptidos y proteínas generados por el hipotálamo que actúan estimulando (y en algunos casos) inhibiendo la liberación de hormonas por parte de la adenohipófisis.

Como sabemos la hipófisis es una glándula endócrina ubicada en la silla turca del esfenoides, en la base del cráneo. Se comunica con el hipotálamo a través del tallo pituitario (la hipófisis también se llama pituitaria). Esta glándula tiene tres partes: 1- lóbulo anterior o adenohipófisis 2- lóbulo intermedio o pars intermedia 3- lóbulo posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis está compuesta por un conjunto de células epiteliales rodeadas por capilares sinusoides y fenestrados a los cuales estas células vuelcan sus secreciones. Las células se clasifican en cinco grupos:

- 1- somatotropas
- 2- mamotropas
- 3- corticotropas
- 5- gonadotropas 6- tiotropas.

La adenohipófisis secreta una serie de hormonas trópicas que tienen acción sobre otras glándulas endocrinas:

- 1- **ACTH o adenocorticotropina**: hormona que tiene acción sobre la corteza suprarrenal
- 2- **TSH: hormona estimulante de tiroides o tiotropina**: estimulante de tiroides
- 3- **Hormona de crecimiento, somatotropina, STH o GH**: estimulante directo del crecimiento o de la formación de IGF-1
- 4- **Prolactina u hormona luteotrópica**: hormona que estimula la producción de leche
- 5- **gonadotropinas hipofisarias**: hormonas que regulan acciones a nivel de las gónadas. Estas son la LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) La pars intermedia, produce la hormona melanocito estimulante.

La neurohipófisis libera a sangre, oxitocina y hormona antidiurética o vasopresina.

La liberación de estas hormonas es estimulada o inhibida por factores hipotalámicos:

- 1- Hormona liberadora de corticotropina: **CRH**
- 2- Hormona liberadora de tiotropina: **TRH**
- 3- Hormona liberadora de gonadotropinas: **GNRH**
4. Hormonas liberadora de prolactina: **PrRH**
- 5- Hormona inhibidora de prolactina: **PrIH**
- 6- hormona liberadora de GH: **GHRH**
- 7- hormona inhibitoria de GH: **GHIH o somastatina**
- 8- hormona estimuladora de hormona melanocito estimulante: **MSHRH**
- 9- hormona inhibitoria de hormona melanocito estimulante: **MSHIH**

Todas estas hormonas tiene la particularidad de ser hidrosolubles, de estructura polipeptídica y actuar sobre las células blanco a través de receptores de 7 dominios transmembrana, generalmente asociados a proteínas Gs, fosfolipasa C y fosfolipasa A si son hormonas estimuladoras o ligados a proteínas Gi si son hormonas inhibitorias.

**Hormona liberadora de corticotropina (CRF)** Es un péptido de 41 AA que se origina a partir de un precursor de 194 AA y actúa sobre las células corticotropas de la hipófisis y también por la placenta. Tiene dos receptores CRFR1 y CRFR2 ambos asociados a Gs. Por otra parte tiene una proteína transportadora CRFBP que se une a CRF y lo inactiva. Se origina a partir de un precursor de 194 aminoácidos, al cual se le elimina un péptido señal de 24 aminoácidos, un propéptido de 129 aminoácidos y el CRF del extremo C terminal de 41 aminoácidos. En el extremo C terminal el aminoácido isoleucina se transforma en isoleucilamida.

**Hormona liberadora de tirotropina (TRH)** o factor liberador de tirotropina (TRF) o tiroliberina. Es un péptido de 3 aminoácidos que se origina a partir de un precursor de 242 aminoácidos que origina por procesamiento la protiroliberina. A partir de este precursor y por corte específico en diferentes sectores pueden formarse tripéptidos con la secuencia: piroglutamato – histidil – prolinamida. Los cortes en 84-86, 114-116, 135-137, 154-154 y 227-229 dan el TRF. El TRF actúa sobre las células tiotropas de la adenohipófisis a través de receptores asociados a Gq/PLC. En membranas de células del sistema nervioso y riñón, existe una enzima la TRH-degradating ectoenzyme (TRH-DE) que hidroliza el ácido piroglutámico de TRH eliminando su actividad.

**Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** es un decapeptido que se origina a partir de un precursor de 92 AA, conocido como progonadoliberin-1. El procesamiento postraducciona l de este precursor genera un péptido señal de 23 aminoácidos, la gonadoliberin-1 (GnRH) y un GnRH associated peptide que inhibe la liberación de PRL. La gonadoliberin-1 tiene piroglutámico en N-terminal y glicinamida en C terminal. Actúa por receptor asociado a Gq-PLC, el GnRH-R1. El déficit de este receptor produce la enfermedad hipogonadismo hipogonadotropico. También puede GnRH unirse al receptor GnRH-R2 que actuaría como receptor inhibidor. Existe otra proteína, progonadoliberin-2 que genera GnRH2 y GnRH associated peptide-2, pero que se expresa más en otros tejidos.

**Hormona liberadora de prolactina (PrRH)** – Prolactin releasing peptide. Es un polipéptido no totalmente caracterizado. Un factor conocido como Prolactin releasing peptide, se ha demostrado que se une a hipófisis y estimula la liberación de PRL en forma dosis dependiente. Actúa por mecanismo de receptores asociados a proteína Ras y receptores de tirosin kinasa intrínseco. La proteína precursora de 87 aminoácidos tiene un péptido señal de 22 aminoácidos y genera en su procesamiento dos precursores del PrRH de 31 aminoácidos (PrRH31) y de 20 aminoácidos (PrRH20) a partir del cual se forma el PrRH por modificación del extremo C terminal, formando tirosinamida.

**Hormona inhibidora de prolactina (PrIH)** No es un péptido sino el derivado de aminoácido dopamina

**Hormona liberadora de somatotropina, somatoliberina, GHRH o GHRF** Es un péptido de 44 aminoácidos originado a partir de un precursor de 108 aminoácidos. El procesamiento genera un péptido señal y dos propéptidos. Actúa por receptores asociados a Gs y receptores de 7 DMT. El déficit de GHRF produce el déficit aislado de GH 1B, caracterizado por una disminución de GH plasmática.

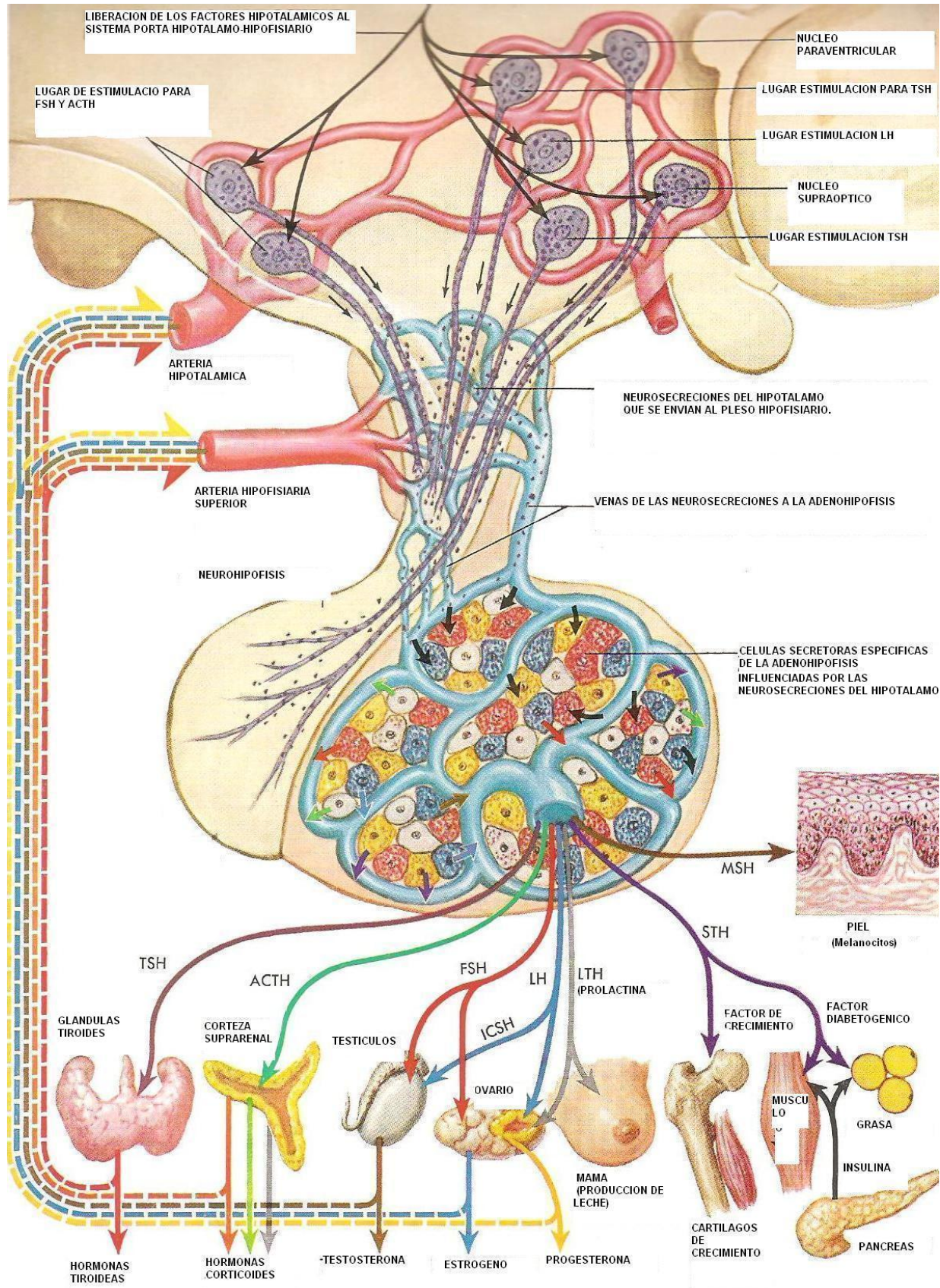
**Hormona inhibitoria de GH, somatostatina o SST** Es un un péptido de 14 aminoácidos (SST14) o de 28 aminoácidos (SST28), que surgen por procesamiento de un precursor por corte en aminoácidos 89-116 o 103-116. Además de inhibir la secreción de GH, hace lo mismo con la insulina y el glucagón. La secuencia de SST14 es AGCKNFFWTFSC (ala-gli-cis-lis-asn-fen-fen-tir-tre-fen-tre-ser-cis) Tiene diferentes tipos de receptores y según donde se hallan son las funciones SSTR3 y SSTR5: inhiben la liberación de GH.

Ambos se expresan en hipófisis. SSTR4: inhibe secreción gastrina y secretina. Se expresa en estómago y otros órganos SSTR1 y SSTR2: inhiben secreción de insulina y glucagón. Se expresan en células alfa y beta de islotes pancreáticos. Actúan por Gi El octeotride es un octapéptido sintético con actividad similar a la SST que se utiliza para tratamiento de hiperproducción de STH como la acromegalia. Secuencia: fen.cis.fen.tri.lis.tre.cis.ser

**Hormona liberada de hormona melanocito estimulante o MSHRH** es un pentapéptido con homología con oxitocina. cis-tir-ile.gln-asn-cis-pro-leu-gli

**Hormona inhibitoria de la hormona melanocito estimulante o MSHIH** es un tripéptido con homología con oxitocina. cis-tir-ile.gln-asn-cis-pro-leu-gli





## HORMONAS DE LA REPRODUCCIÓN (FISIOLOGÍA)

Las hormonas gonadales están formadas por un grupo de esteroides que producen una serie de efectos en el organismo del animal productivo. Estas hormonas influyen sobre la función de los órganos sexuales accesorios, en los caracteres sexuales secundarios, comportamiento sexual y reproducción en general.

Como se había mencionado en la parte introductoria de este capítulo, Berthold en 1849 realizó un trasplante de testículo en gallos capones para evitar que los efectos de la castración se hicieran evidentes. De esta manera nació la endocrinología. Posteriormente en 1923 Edgar Allen fue el primero que determinó la actividad estrogénica utilizando como referencia el raspado vaginal; mientras que Doisy y Butenandt descubrieron la estrona.

La androsterona fue una de las primeras hormonas gonadales masculinas encontradas por Butenandt en 1931. Su experimento fue tan exhaustivo que aisló 15 mg de androsterona a partir de 15,000 litros de orina. Más adelante el mismo Butenandt en 1934 obtuvo la progesterona de cuerpos lúteos de cerdas, para que enseguida Slotta determinara la estructura esteroide de estos compuestos.

En el macho los andrógenos son producidos por los testículos y por la corteza adrenal. Asimismo es observable que el ovario produce cierto número de andrógenos.

La hembra tiene capacidad de producir estrógenos y progestágenos. Los andrógenos son las hormonas secretadas por el macho, encargadas de mantener la espermatogénesis, masculinidad, libido, conformación corporal, además de ejercer una influencia directa sobre los efectos metabólicos del agua, nitrógeno y sodio. El principal andrógeno es la testosterona, pero entre las especies predominan diferentes andrógenos, por ejemplo, en la rata el principal es la androstenediona.

Las hormonas androgénicas son producidas por las células intersticiales del testículo (o células de Leydig); sobre éstas se ejerce la acción de la LH u hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH). La testosterona es diez veces más activa que la androsterona.<sup>24,28,27,31</sup>

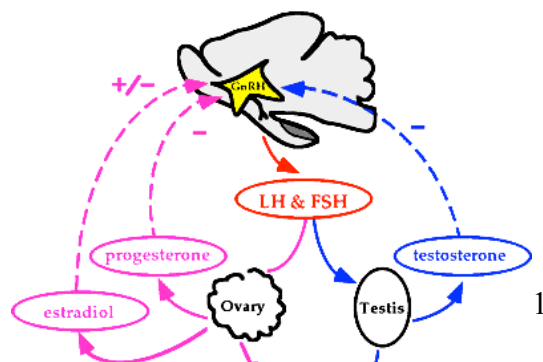
## CONTROL DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS

La testosterona es secretada por los testículos y la corteza adrenal. En los tejidos blanco como las células de Sertoli y la glándula protática, la testosterona es metabolizada a 5 alfa dihidrotestosterona, que tiene el doble de potencia que la testosterona.

El control de la secreción de los andrógenos es generado por mecanismos de retroalimentación negativa que se presentan esquemáticamente con la siguiente figura:

Para demostrar el efecto de la testosterona se han hecho experimentos en el perro, de tal manera que si se introduce un implante de testosterona a nivel de la eminencia media en el cerebro, se provoca un deterioro en la calidad del semen y en el desarrollo de la próstata.

En este experimento se demuestra la influencia que sobre el hipotálamo ejerce la testosterona



cuando se aplica directamente sobre esta estructura cerebral.<sup>24,25,28</sup>

### **EFFECTOS DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE EL ORGANISMO**

Los andrógenos tienen dos efectos principales sobre los animales productivos. Uno de ellos es de acción masculinizante o androgénica y el otro es de efecto anabólico.

Los efectos androgénicos o masculinizantes se caracterizan porque promueven el desarrollo de los órganos sexuales secundarios o accesorios entre los que se mencionan el epidídimo, conducto deferente, próstata y vesículas seminales. Además los andrógenos promueven la espermatogénesis con la ayuda de la FSH. En cuanto a la acción androgénica sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se observa que estas hormonas intervienen en la conformación corporal en el humano: la voz se hace más gruesa y hay un crecimiento de pelo en general. Asimismo los andrógenos intervienen sobre el comportamiento sexual al relacionarse con la libido.

Los efectos anabólicos de los andrógenos se caracterizan por promover la retención de nitrógeno, proteger las proteínas para evitar que sean utilizadas como fuente de energía; tener un efecto renotrópico, promover la retención de electrolitos; en consecuencia producir edema, intervenir en el metabolismo óseo para que este tejido se haga más denso y finalmente, participar en la eritropoyesis.<sup>1,4,9,12</sup>

### **METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LOS ANDRÓGENOS**

Los andrógenos son rápidamente metabolizados en el hígado y el riñón para ser excretados en la orina en forma de 17-cetosteroides.

### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS**

La testosterona no es la hormona activa, sino que es reducida a dihidrotestosterona por medio de una 5-alfa-reductasa para que ésta se adhiera a un receptor citosólico que la transporta hasta el núcleo en donde promueve la actividad de la RNA polimerasa; esto da lugar a un incremento en la síntesis de RNA y de proteínas, lo cual se puede resumir como sigue:

Testosterona (no es la activa)	NÚCLEO
5-alfa-reductasa	Estimula la actividad de la RNA
polimerasa	lo que incrementa la síntesis de RNA
y de	
dihidrotestosterona	proteínas
+ receptor citosólico	

### **USOS TERAPEÚTICOS DE LOS ANDRÓGENOS**

La testosterona se ha utilizado para:

El tratamiento de la impotencia y de la infertilidad, con resultados variables.

En el tratamiento de la incontinencia urinaria y de la dermatitis en machos castrados

Para producir un macho marcador en vacas para rastro, en becerras y novillos.

El estanozolol y la boldenona como promotor de crecimiento, aumento de la musculatura, y para el efecto reverso de la depleción de tejidos como en los estados caquéticos, para el tratamiento de la anemia, sobre todo cuando existe fallo renal, artritis crónica y mielopatía degenerativa.

El estanozolol en administración oral o IM por tiempos de semanas. En aceite se aplica IM.

La trembolona y la testosterona en implantes como promotores de crecimiento.

Eñ Danazol como terapia adjunta con glucocorticoides para el tratamiento de la trombocitopenia canina inmuno mediada y en la anemia hemolítica. En especial cuando el paciente se vuelve inmune a los glucocorticoides y a los inmunosupresores. La dosis es de 5 mg/kg BD, se puede alternar con la prednisolona.

### **EL USO DE ANTIANDRÓGENOS**

El Finasteride disminuye la actividad andrónica inhibiendo la formación de 5 alfa dihidro testosterona. Se emplea en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna en dosis de 0.5 mg/kg, pero su costo es elevado.

### **HORMONAS SEXUALES FEMENINAS**

Las hormonas de la hembra son generadas a nivel del folículo ovárico y del cuerpo lúteo. De éstas se puede decir que existen dos tipos: primero las estrogénicas y las progestacionales. Las estrogénicas son producidas por el folículo ovárico y la placenta, mientras que las progestacionales son producidas por el cuerpo lúteo y la placenta.

Los estrógenos son esteroides relacionados con las hormonas de las glándulas adrenales, los glucósidos cardiacos, la vitamina D, los ácidos biliares y los hidrocarburos carcinogénicos. Los principales estrógenos son el estradiol-17-beta, la estrona y el estriol.

El estradiol 17-beta es el compuesto inicial excretado por el ovario, pero que se convierte en estrona y estriol mediante procesos de biotransformación.

La corteza adrenal y el cuerpo lúteo también producen algunos estrógenos.

La placenta al final de la preñez da origen a grandes cantidades de estrógenos que intervienen en el mecanismo de parto. Esto ser tratado más adelante.

En la orina y los testículos del garañón se observan grandes cantidades de estrógenos. También en la orina de la yegua preñada se observan concentraciones apreciables de estrógenos como equilina, hipulina y equilenina, que son utilizados en los procesos de control anovulatorio necesarios para la anticoncepción en la mujer.

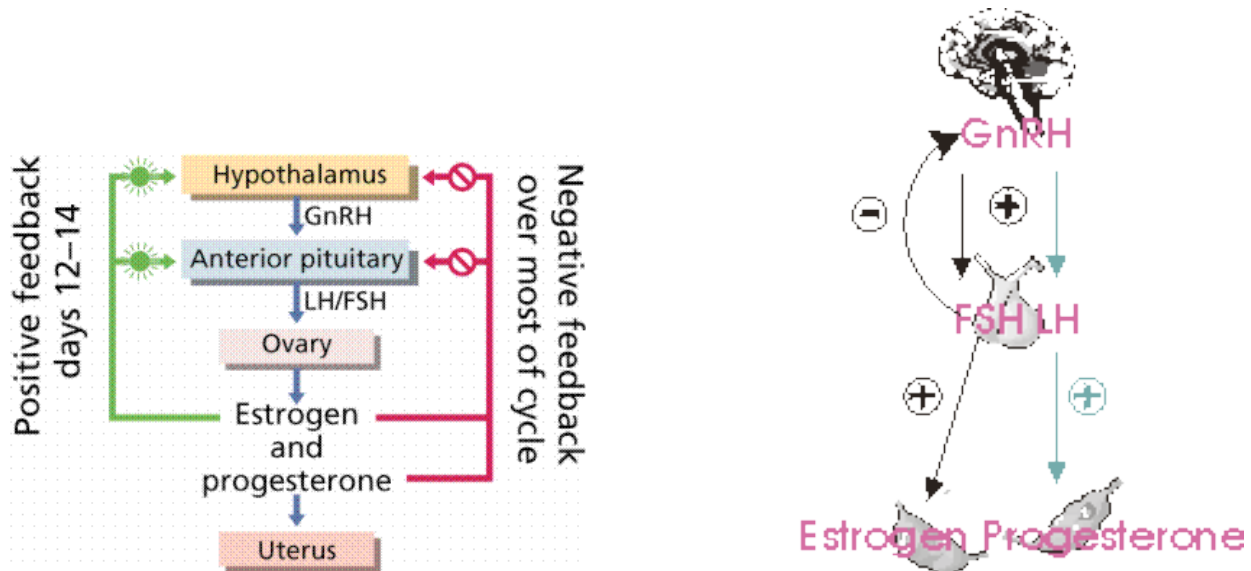
Como todas las sustancias medicamentosas, los estrógenos se sujetan a un proceso de control y ensayo biológico, de tal manera que una unidad internacional se considera igual a una unidad ratón y tres unidades ratón son iguales a una unidad rata. Este sistema de ensayo o estandarización internacional fue propuesto por Doisy.<sup>2,4,7,10,16,19</sup>

### **CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LOS ESTROGENOS**

Los estrógenos son secretados por el ovario como resultado de la estimulación generada por la FSH y la LH. Al incrementarse la producción de estrógenos éstos llegan al hipotálamo donde ejercen un efecto de retroalimentación negativa que inhibe la liberación de la GnRH para de esa manera disminuir la secreción de FSH y LH. Esto también se ha

utilizado como un mecanismo anovulatorio en los procesos de control natal en la mujer porque si los estrógenos, al incrementar su concentración, provocan una disminución de FSH y LH, entonces se observa un estado anovulatorio muy efectivo. Es común observar este problema en las vacas infecundas debido a la permanencia de quistes foliculares.<sup>17,28</sup>

Observe las siguientes figuras en inglés tomadas del ciberespacio e interprete los ciclos hormonales y los mecanismos de control por retroalimentación que se presentan



### EFFECTOS ORGANICOS DE LOS ESTRÓGENOS

Los estrógenos endógenos se sintetizan a partir del acetato y del colesterol y se secretan en los ovarios, testículos (gatañones); corteza adrenal y en la placenta. Entre estos se incluye el estradiol, la estrona y el estriol. El estradiol es el más potente, usado como terapia.

En los estrógenos no esteroidales se incluye el zeranol, una micotoxina que se aplica en forma de implantes para bovinos y ovejas, para promover su crecimiento.

### EFFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS ESTRÓGENOS

Estimulan y mantienen el tracto reproductor, durante el estro causan hiperemia, hipertrofia y edema.

Producen dilatación del cervix.

Estimulan el crecimiento de las glándulas mamarias

Aumentan la osificación de las líneas epifisiarias para limitar el crecimiento del hueso, en especial en las mujeres..

Aumentan la receptividad sexual. El estradio hace entrar en celo a una vaca en 24 horas pero el celo es infertil.

Ejercen efectos anabólicos, como el estímulo de la síntesis proteica

Antagonizan los efectos andrógenicos bloqueando los receptores para los andrógenos.

Promueven el crecimiento incrementando la secreción de GH, aumentan la expresión de receptores para GH. los factpres insulino parecidos aumentan su secreción

Los estrógenos estimulan y mantienen la estructura y función de los tejidos de los conductos del aparato reproductor y de los órganos reproductores accesorios en la hembra.

Los estrógenos son un requerimiento previo para que la oxitocina ejerza su acción normal en el útero durante el proceso de parto. En marranas con dificultad al parto el autor inyecta una pequeña cantidad de estrógeno para sensibilizarlo y responder al efecto de la oxitocina.

Si no se producen estrógenos entonces desaparece el ciclo estrual y se atrofia el sistema reproductor. Esta falla puede contrarrestarse con la administración de estrógenos exógenos, con lo cual se logra restablecer la función del sistema reproductor. Esta es precisamente la terapia indicada en los procesos menopáusicos en el humano.<sup>2,8</sup>

Los estrógenos provocan en las aves un incremento en la cantidad de grasa sanguínea y un aumento en la concentración de calcio plasmático. De hecho, los estrógenos estimulan los procesos fisiológicos normales del sistema reproductor, esto es, hablando en cantidades fisiológicas, como las que se producen en los animales normales. Los estrógenos ejercen un efecto directo sobre el lecho capilar del sistema reproductor; en consecuencia aumenta la vascularización, lo que se conjuga con un incremento en la secreción de dicho sistema, un aumento en la función del endometrio, un incremento en el crecimiento del tejido glandular mamario, un incremento en el tono del miometrio, un aumento en la motilidad espontánea del miometrio, un incremento en el crecimiento endometrial, una mayor cantidad de epitelio vaginal, una mayor resistencia a las infecciones locales, y un efecto anabólico. Asimismo se observa que los estrógenos estimulan los vasos de la piel, efecto por el cual los animales en perfectas condiciones de salud y con un ciclo reproductor normal se ven más saludables. Fisiológicamente hablando, la vaca es poco tolerante a los estrógenos. Si a las terneras ovariectomizadas se les administran 600 unidades rata de estradiol a diario, entrarían en un estado de estro en un término de tres días.<sup>4</sup>

Si a una vaca normal se le administran estrógenos exógenos, entonces el estro se presenta en 12 a 48 horas. Pero este estro no presenta ovulación.<sup>32</sup>

Los estrógenos actúan sobre el estado psíquico de los animales, es decir, afectan al sistema nervioso central, de tal manera que los animales domésticos son capaces de incrementar su receptividad sexual.

Se ha observado experimentalmente que la vaca responde a la manipulación de tal manera que se requiere la presencia inicial de los estrógenos y, después, de la progesterona para provocar los cambios hormonales y de comportamiento característico de su reproducción. Mientras que en la oveja primero se requiere de la progesterona y después de los estrógenos para promover el comportamiento característico de estro. Los estrógenos actúan directamente sobre el sistema reproductor de la hembra, de tal manera que provocan hiperemia local; esto a su vez produce trasudación de agua y sales, y en consecuencia se observa hipertrofia de los tejidos accesorios, lo que se identifica fácilmente por la presencia de un edema vulvar, de un mayor tono uterino y de movimientos espontáneos de la matriz debidos a un aumento en la sensibilidad a la oxitocina.

Si se administran los estrógenos de una manera continua, el epitelio y las glándulas endometriales se hipertrofian, lo que pueden provocar piómetra. En un estado de preñez, los estrógenos ablandan la sínfisis púbica y hacen que el perineo sea más

grande. En cuanto a las características sexuales secundarias de la hembra, a los estrógenos se debe la conformación corporal, el crecimiento de pelo, la característica de voz y el desarrollo mamario; en las aves, el plumaje y el color del pico, etc. Se han observado problemas de infertilidad por la presencia de estrógenos en los pastos, como es el caso de las ovejas que pastan donde hay trébol con cantidades elevadas de genisteína, un estrógeno de origen vegetal capaz de producir infertilidad en esta especie animal.

Los estrógenos provocan edema a nivel de la unión uterotubaria por la formación de pliegues edematosos. Este efecto de los estrógenos puede secuestrar a los óvulos por tres a cinco días e impedir su fecundación. Es precisamente la acción terapéutica a seguir en la perra, para evitar la concepción, en caso de montas no deseables.

### **USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTRÓGENOS**

Problemas asociados con: ovariectomía cuando se presenta incontinencia urinaria, vaginitis, dermatitis. Se recomienda usar la fenilpropanolamina un agonista alfa adrenérgico, . en casos de incontinencia urinaria sería la primera.

Para relajar el cervix y el tracto reproductivo caudal cuando se recomienda la inducción del parto o el aborto.

En animales anéstricos puede en algunos, inducir el estro.

En vacas con persistencia de cuerpo luteo puede ser útil, combinado con prostaglandinas.

Para el tratamiento de la hiperplasia prostática o de tumores asociados a esta, que producen exceso de andrógenos. Los estrógenos pueden utilizarse como antagonistas de los receptores androgénicos. Pero se prefiere el finasteride como inhibidor de andrógenos.

En casos de montas no deseadas en perras, se pueden usar estrógenos dentro de las primeras 24 horas después de la monta, acción que demora la implantación, porque el canal uterino se edematiza y no permite el acceso de los espermatozoides. Existe el peligro de causar depresión de la médula ósea, en perros y gatos. Por lo que prefiere usar la prostaglandina combinada con bromocriptina.

En rumiantes (becerros, vaquillas y machos adultos) se usan los estrógenos como promotores del crecimiento, combinados con progesterona o con un andrógeno, implantándolos.

El zeranol en implantes se usa como promotor del crecimiento en bovinos y ovinos, pero el tiempo de retiro es de 65 días en bovinos y 40 días en ovejas.

### **PROGESTAGENOS**

Estas hormonas son producidas por el cuerpo lúteo a nivel de las células lúteas, en la placenta de las yeguas, ovejas y en la corteza adrenal.

La progesterona es una hormona necesaria para la nidación y la preñez. La placenta tiene capacidad de producir grandes cantidades de progesterona, sobre todo al final de la preñez; sin embargo, no se observa este efecto en la vaca.

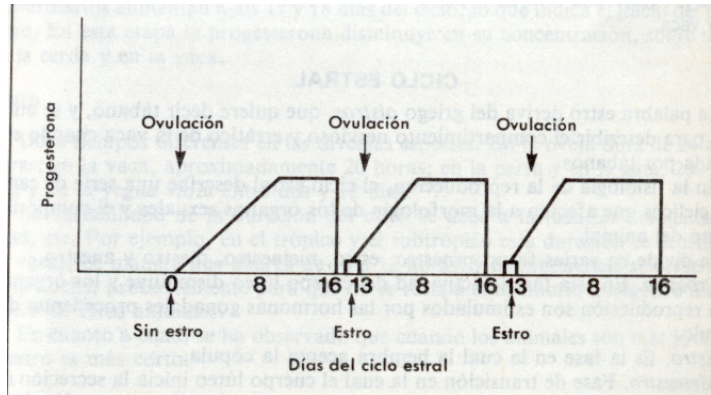
Para ejercer su efecto, los progestágenos requieren de una sensibilidad previa con los estrógenos, con lo cual logran un efecto sinérgico en su acción. La progesterona ejerce un efecto directo sobre el útero, pues lo aquietta y promueve la secreción de la leche

uterina por las glándulas endometriales, lo que se logra haciéndolas más ramificadas y tortuosas para incrementar su capacidad fisiológica.

La administración de progesterona en grandes cantidades provoca disminución en la secreción de FSH, de tal manera que la progesterona en la vaca regula la duración del estro.

La administración de progesterona con estrógenos puede producir un estro psíquico en animales experimentales como la oveja. Sin embargo, en este caso se administra primero la progesterona porque así lo requiere la secuencia normal hormonal para producir el estro en estas especies.

Esto se comprueba experimentalmente porque el primer estro que presentan las ovejas en el inicio del apareamiento siempre es un estro silente, es decir, hay ovulación pero no estro. Revise la siguiente figura:



La progesterona es muy importante para la lactación y para el inicio de la preñez, porque inhibe la actividad del miometrio y la prepara para la nidación.

En los animales que están en proceso de gestación, la progesterona promueve una mayor eficacia en la utilización de nutrientes, incrementa el apetito, aumenta el peso y disminuye la productividad a la actividad física. Muchos ganaderos se valen del proceso de preñez para engordar animales viejos o flacos.

La progesterona también favorece el comportamiento maternal de tal manera que los animales sometidos a su efecto hacen nidos.

En pequeñas dosis favorece la ovulación en la vaca, la rata, la coneja y en las aves. La progesterona tiene una vida media biológica de 22 a 36 minutos en la vaca.

Se observa que las células que tapizan el folículo en desarrollo son secretoras de progesterona. Después de la ovulación el tejido lúteo prolifera y llena la cavidad folicular; así se forma el cuerpo lúteo que tiene capacidad de secretar grandes cantidades de esta hormona. Posteriormente en algunas especies se observa que la placenta pueden producir progesterona. Entre las especies capaces de este efecto fisiológico se menciona a la yegua, a la oveja, y a la perra. Las especies que sólo lo secretan en el cuerpo lúteo son la coneja, la cerda, la cabra y la vaca.<sup>8,19,31</sup>

## EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS PROGESTÁGENOS

Aumentan el crecimiento glandular después de la presensibilización con estrógenos.

Prolongan la fase lútea del ciclo estral

Desensibilizan al miometrio al efecto de la oxitocina, inhibe las contracciones uterinas durante la gestación

Ejercen efectos anabólicos, puede deberse a que aumentan el apetito y disminuyen la actividad física.

## EFFECTOS DE LA PROGESTERONA SOBRE EL ORGANISMO

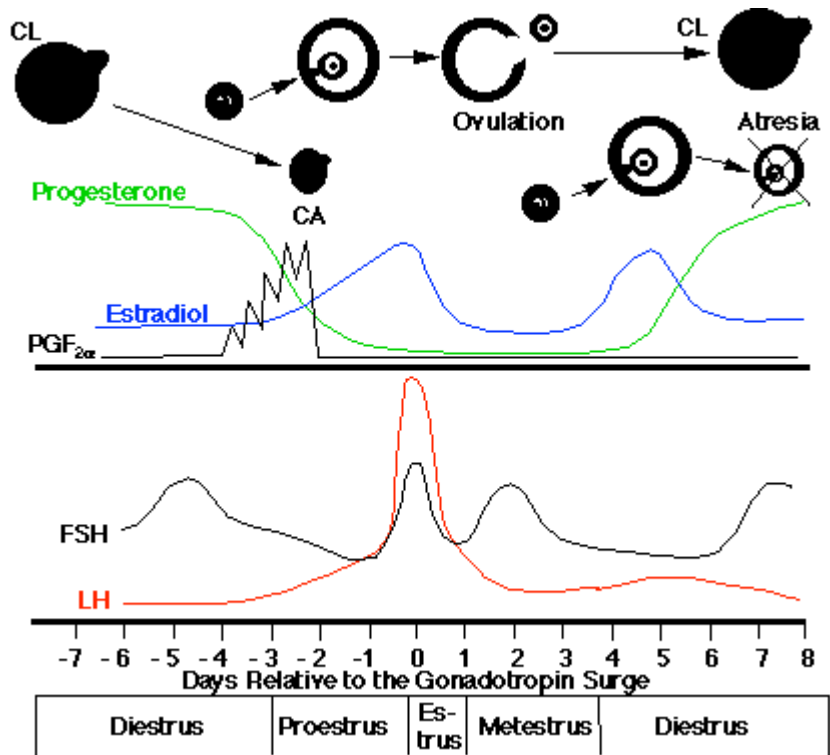


La progesterona actúa sobre el útero y lo sensibiliza, juntamente con los estrógenos, para responder a otros efectos hormonales. Inhibe la proliferación celular estimulada por los estrógenos, efecto importante durante el estro, para que el epitelio del útero cambie de glandular a secretor. También actúa sobre la glándula mamaria junto con los estrógenos para prepararla a la producción de leche después del parto. En el endometrio es la causante de que cambie su fase de crecimiento a fase de secreción.

En el miometrio provoca hipertrofia; se observa que vuelve más tortuosas las glándulas del endometrio, más activas, y provoca un incremento en la secreción (leche uterina). El efecto sobre el cérvix con cría implantada, se hace notar por la presencia de una secreción muy viscosa que lo ocluye. Asimismo la vagina también secreta un material viscoso que coadyuva en la protección del producto en gestación.

La progesterona inhibe las contracciones uterinas rítmicas y hace que el útero adquiera un estado más quiescente, porque se produce una serie de cambios iónicos, de manera que las concentraciones de potasio y de sodio cambian a nivel celular. También se observa retención de sodio, lo que se acompaña de un aumento en la temperatura.

La progesterona retarda el parto en la coneja, pero este efecto no se produce en la vaca. La progesterona es importante evitando la pérdida ósea, los receptores de progesterona en los osteoblastos, junto con una inhibición del efecto glucocorticoide, ayudan a evitar la pérdida de calcio óseo.



### USOS TERAPEÚTICOS DE LOS PROGESTÓGENOS

EL Altrenogest en yeguas PO 0.05 mg/kg una dosis diaria por 15 días, para sincronizar o suprimir el estro alargando la fase lútea. El estro se presenta 4 a 5 días después de la última dosis. En lechonas y marranas administrado por 14 días con el objetivo de alargar la fase lútea. El estro se presenta 4 a 5 días después de la última dosis. El tiempo de retiro en marranas antes del rastro es 21 días.

El melengestrol en premezcla para bovinos a 0.20 y hasta 2.2 mg/kg, por 15 días, para suprimir el estro y alargar la fase lútea, el estro aparece de 2 a 6 días después de la última dosis.

El megestrol acetato por vía oral por 32 días 02.2 mg/kg/día, iniciando en el anestro puede emplearse como anticonceptivo en perras.

La progesterona combinada con un estrógeno aumenta la receptividad sexual en perras y ovejas.

Melengestrol con progesterona se han utilizado como promotores del crecimiento en bovinos. Cuando la progesterona se administra en implante no hay tiempo de retiro.

## **CICLO ESTRUAL**

La palabra **estro** deriva del griego **oistros**, que quiere decir **tábano**, y se utilizaba para describir el comportamiento nervioso y errático de la vaca cuando era atacada por tábanos.

En la fisiología de la reproducción, el ciclo estrual describe una serie de cambios cíclicos que afectan a la morfología de los órganos sexuales y a la conducta del animal.

En forma esquemática se estudia el ciclo de la vaca:

Se divide en varias fases: **proestro**, **estro**, **metaestro**, **diestro** y **anestro**.

**PROESTRO.** En esta fase la actividad del cuerpo lúteo disminuye y los órganos de la reproducción son estimulados por las hormonas gonadales procedentes del folículo.

**ESTRO.** Es la fase en la cual la hembra acepta la cópula.

**METAESTRO.** Fase de transición en la cual el cuerpo lúteo inicia la secreción de progesterona.

**DIESTRO.** La progesterona ejerce una acción hormonal dominante.

**ANESTRO.** Fase de inactividad estacional, sobre todo evidente en la yegua, en la oveja y en la perra.

## **EL CICLO ESTRUAL EN LAS DIFERENTES ESPECIES.**

En las diferentes especies se observa que hay ciclos cuando el cuerpo lúteo no es funcional. Entre estas especies se encuentra la rata, cuyo ciclo presenta las siguientes fases: **proestro**, **estro** y **metaestro**, para de nuevo entrar en **proestro**.

Entre las especies domésticas se encuentran los poliéstricos con cuerpo lúteo funcional, como es el caso de la vaca, en cuyo ciclo estrual se presentan las siguientes fases: **proestro**, **estro**, **metaestro** y **diestro**, para reiniciar otra vez en **proestro**.

En la yegua y en la oveja se encuentran un ciclo estrual de características poliéstricas estacionales con cuerpo lúteo funcional. Se observan las siguientes fases: **proestro**, **estro**, **metaestro** y **diestro**, para de ahí pasar a un estado de **anestro**.

## **TIPOS DE CICLO ESTRUAL Y SU DURACION**

Los ciclos estruales son muy diversos. Hay animales, como la coneja, que se encuentran en un **estro** constante. También existen animales con un ciclo estrual largo, seguido de **anestro** prolongado, como es el caso de la perra.

La duración de estos ciclos estruales es muy variable. La oveja tiene un **estro**, durante su época de reproducción, que dura de 16 a 17 días, mientras que en la perra se observa una duración de sus ciclos estruales de aproximadamente 200 días.

VEAMOS UN CUADRO RESUMIDO DE LAS FASES DEL CICLO ESTRAL DE LA VACA

Fase	Día	Duración	Evento
Estro	0	10-12 hrs.	Maduración Folicular, altos niveles de Estrógeno y pico de LH.
Metaestro	1-3	5-7 días	Ovulación (dentro de las 12-18 hrs.), formación del Cuerpo Hemorrágico que no responde a la PGF 2 $\alpha$ .
Diestro	5-18	10-15 días	Maduración del Cuerpo Lúteo - Altos niveles de Progesterona.
Proestro	19-21	3 días	Regresión del Cuerpo Lúteo, maduración del folículo e incremento de estrógenos.

RESUMEN DE CICLOS ESTRALES EN ANIMALES DOMÉSTICOS

Especie	Ciclo estral (días)	Duración del estro	Ovulación
Vaca	21	12-24 horas	10-11 horas después del estro
Cerda	19-21	2-4 días	35-45 horas del inicio del estro
Oveja	21	24-36 horas	24-30 horas a partir del inicio del estro
Cabra	16-21	32-40 horas	30-36 horas a partir del inicio del estro
Yegua	19-25	4-8 días	1-2 días antes del final del estro

**PROESTRO**

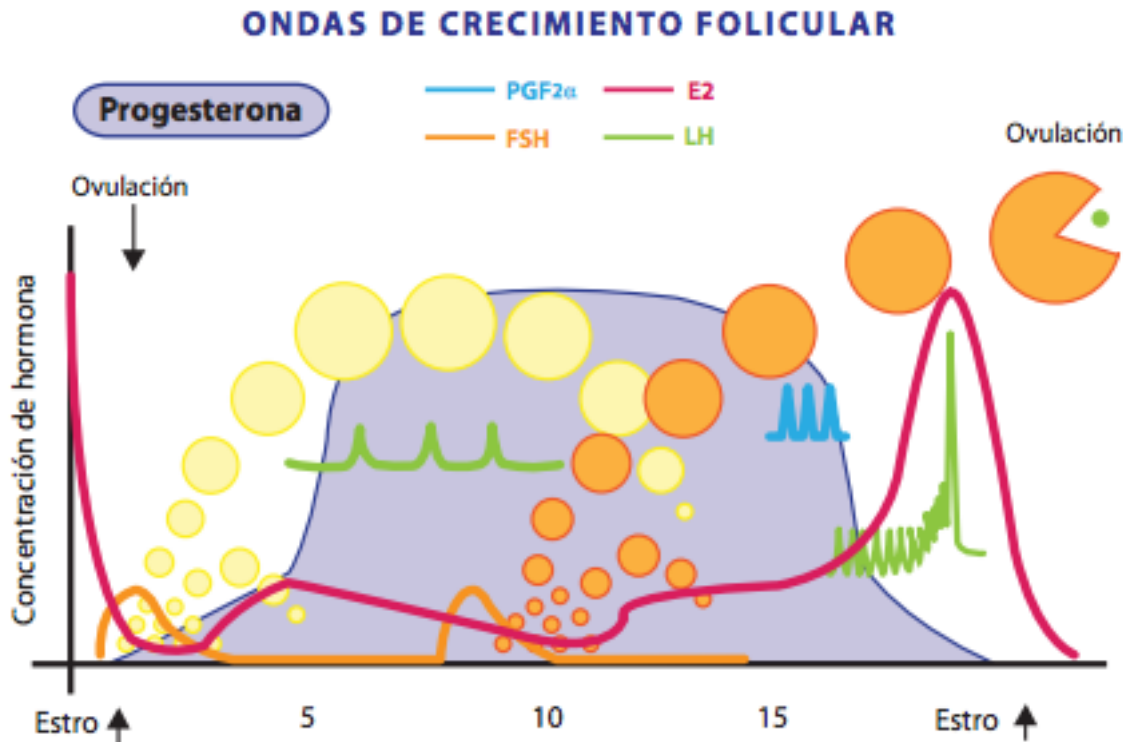
También esta fase es muy variable, según la especie.

Por ejemplo, en la perra dura bastante tiempo y se puede prolongar hasta nueve días, lo que se acompaña con un incremento en la concentración de estrógenos sanguíneos.

En la oveja se inicia al decimocuarto día del ciclo.

En la cerda se presenta al decimoctavo día del ciclo, y en la vaca en el decimosexto día del ciclo. En esta fase se observa que los estrógenos urinarios aumentan a los 17 y 18 días del ciclo, lo que indica el inicio del proestro. En esta etapa la progesterona disminuye en su concentración, sobre todo en la cerda y en la vaca.

Previo al estro se produce una onda de crecimiento folicular en la cual se escoge el ovulo que va a salir para su posible fecundación. Veamos en la siguiente figura este proceso en bovinos:



## ESTRO

Dura tiempos diferentes en las diferentes especies. En la oveja dura de 24 a 36 horas; en la vaca, aproximadamente 20 horas; en la perra y en la gata, 200 horas, y en la yegua varía entre dos y 12 días.

La variabilidad de la duración del estro se debe a la influencias ambientales, edad, etc. Por ejemplo, en el trópico y subtrópico esta duración se acorta en las vacas, de manera que abarca de 10 a 12 horas, y de preferencia se presentan en la noche, probablemente para que no se rompa el equilibrio energético metabólico de estos animales.

En cuanto a edad, se ha observado que cuando los animales son más jóvenes el estro es más corto.

## OVULACION ESPONTANEA

En todos los animales la ovulación es espontánea, con excepción de la gata y la coneja. En la vaca la ovulación se sucede 10 a 12 horas después de terminar el estro. En la oveja sucede a la mitad o al final del estro. En la cerda se produce a la mitad del estro. En la yegua se presenta uno o dos días antes del fin del estro. En la vaca, el día del estro se considera como primer día del ciclo, mientras que en otras especies el primer día del estro está relacionado con el primer día del ciclo.<sup>32</sup>

## OVULACION MULTIPLE

Cuando son liberados varios óvulos pasan ciertas horas entre las rupturas foliculares. En la oveja se observan intervalos de siete y media hora entre ovulación cuando va a producir gemelos.

## METAESTRO

Esta fase representa el intervalo entre la ovulación y el tiempo de recorrido de los oviductos por los huevos fecundados. En el periodo de formación del cuerpo lúteo acompañado de una disminución en los estrógenos sanguíneos. En esta fase hay sangrado en 90% de las vaquillas y en 45% de las vacas. Este sangrado se debe a que al aumentar la concentración de los estrógenos sanguíneos se produce mayor vascularidad. En consecuencia al bajar la concentración de estos estrógenos se rompen los capilares 35 a 45 horas después del estro. Este sangrado no es señal de concepción ni falla en ésta.

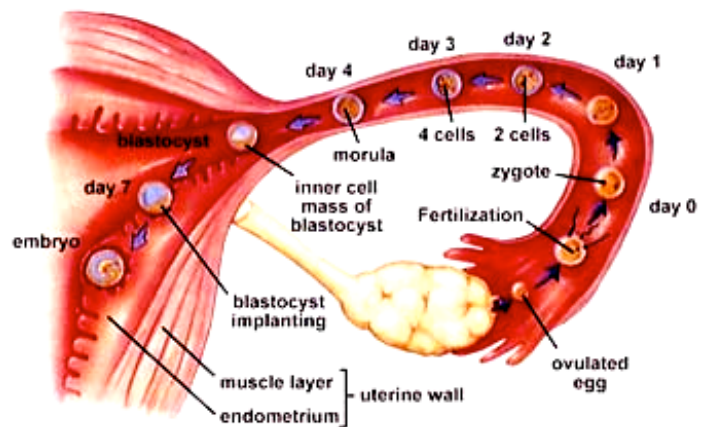
## DIESTRO

Determina la duración del ciclo estrual. El cuerpo lúteo se encuentra en funciones porque está preparando al útero para la preñez. El diestro tiene una duración variable de 10 a 13 días en la cerda, en la vaca y en la oveja. En la vaca el diestro se inicia al quinto día del ciclo, cuando la progesterona incrementa su concentración sanguínea al final del decimoséptimo día. En la oveja y en la cerda se observa que el diestro dura del cuarto al decimotercero o decimoquinto días del ciclo. En las yeguas, el diestro tiene una duración variable. Cuando ovulan al quinto día entonces se presenta el diestro del octavo al decimonoveno o vigésimo días.<sup>8,12</sup>

## OVULACION Y TRANSPORTE

Cuando el ovocito madura, el folículo también lo hace y, en consecuencia, la LH estimula la ovulación y la rotura. El folículo contiene líquido folicular, ovocito secundario y células de la granulosa. Este líquido fluye hacia la cavidad peritoneal. El ovocito, al iniciar su viaje, es capturado por el infundíbulo que está tapizado por células ciliadas las cuales lo empujan hacia el útero. Este infundíbulo lo orienta hacia el ámpula donde también se presentan las células ciliadas. En la unión del ámpula con el istmo se produce la fecundación, sitio donde el ovocito permanece de dos a tres días.

El espermatozoide es depositado en la vagina donde el ambiente es inhóspito para su supervivencia; sin embargo, quedan miles de estos en capacidad de fecundar al ovocito. En algunos minutos los espermatozoides llegan a la unión del ámpula con el istmo, después de que son depositados en la vagina, ya sea vivos o muertos. Hay que recordar que el cérvix presenta una barrera de protección, pero los espermatozoides al pasar por el conducto cervical encuentran el moco cervical que los provee de un medio favorable para su subsistencia. El cuerno uterino y el oviducto realizan una serie de contracciones que son iniciadas por la acción de la cópula. Tal parece que estas contracciones son



mediadas por transmisores neurohumorales y hormonas. Entre los transmisores está la noradrenalina, y entre las hormonas la oxitocina y la PGF-2- $\alpha$ .<sup>8,12,23,24</sup>

## GESTACION

Se define como el periodo de preñez que se inicia con la fecundación. varía según las diferentes especies domésticas, y se puede resumir como sigue:

En la cerda tiene una duración de 114 días.

En la oveja tiene una duración de 148 días.

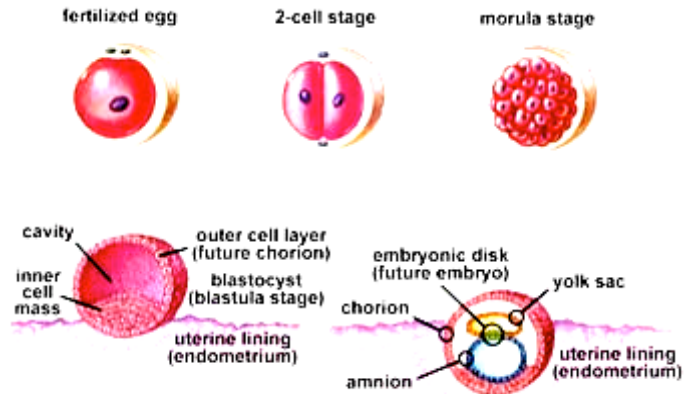
En la vaca dura aproximadamente 281. Se observa que la gestación se prolonga cuando el feto es de sexo masculino.

En la yegua llega a los 337 días.

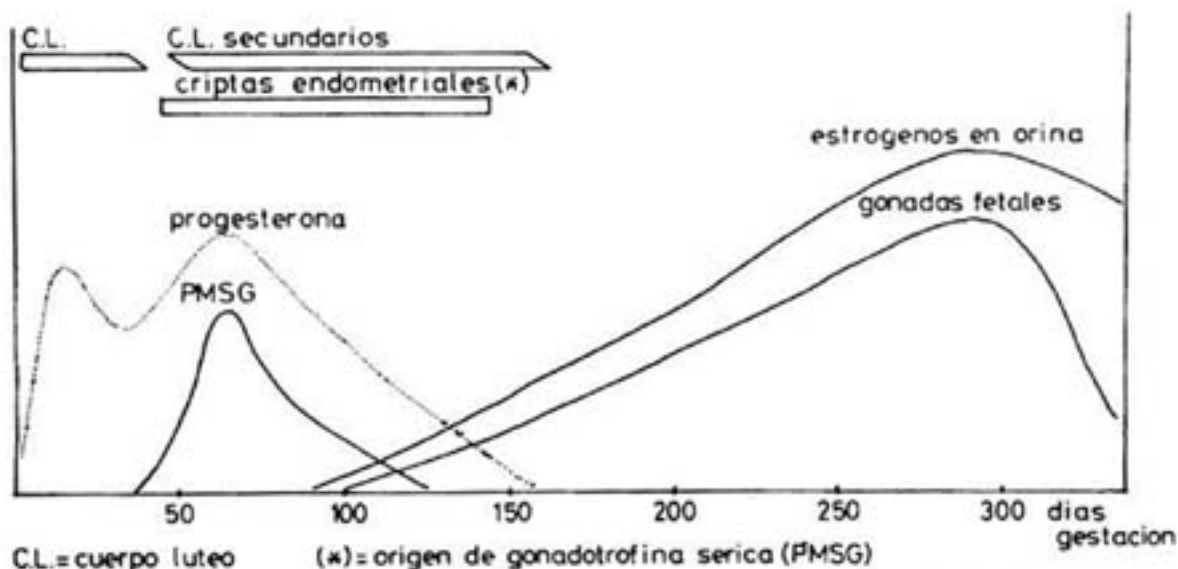
En las primeras etapas de la gestación el embrión flota libre en el oviducto y el útero; nutriéndose de sus reservas y, mediante procesos de difusión, hace intercambios de alimentación y de deshechos con la leche uterina.

Después de esta fase se inicia la placentación, la cual se presenta en periodos variables de acuerdo con la especie. Por ejemplo, la placentación en los animales en los que hay cuerpo lúteo dependiente, como la cerda, se inicia a los 12 a 20 días después de la fecundación; en esta se observa una placenta difusa.

Los animales cuyo cuerpo lúteo produce progesterona durante la primera mitad, para que en la segunda mitad la placenta se encargue de la producción de progesterona, como sucede en la oveja, la placentación se inicia entre los 18 y 20 días después de la fecundación. En esta especie existe una placenta cotiledonaria; la placentación se inicia a los 30 a 35 días después de la preñez. Mientras que en la yegua con placentación difusa, la placentación se inicia entre los 50 a 60 días después de la fecundación. En esta especie la placenta produce progesterona a partir de los 150 a 180 días después de la fecundación. La gestación es un proceso fisiológico que depende de un equilibrio hormonal. Si se interfiere este equilibrio hormonal se produce un aborto. En la figura



anexa se observan los equilibrios hormonales que ocurren durante la preñez de la yegua.



La placenta secreta hormonas estrogénicas, progesterona y gonadotropinas. El trofoblasto fetal, ya en las etapas tempranas de la gestación, es una fuente productora de hormonas. En la yegua se observa que las copas endometriales producen gonadotropina que se utiliza como medio de diagnóstico de la preñez. Las gonadotropinas placentarias son de dos clases: hay una que tiene más FSH que LH y otra que tiene una actividad de LH predominante.<sup>24,27,31</sup>

### SUERO DE YEGUA PREÑADA (PMSG)(eHG)

Esta gonadotropina placentaria es producida por las copas endometriales de la yegua, por lo cual es inadecuado denominarla placentaria. El suero de yegua preñada, que tiene una actividad de FSH mayor que de LH, alcanza una concentración sanguínea mayor entre los 60 y 70 días después de iniciada la preñez.

### GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

Es una hormona que aparece durante los primeros 30 días de preñez en la mujer. Posee una acción predominante de LH.

### PARTO

Este proceso fisiológico se define como el momento en que se expulsa el producto al término de su formación embrionaria y fetal.

Al fin de la gestación la progesterona es neutralizada por influencias hormonales y permite el inicio de las contracciones uterinas. Además se dilata el cuello uterino y progresa el trabajo de parto. Las especies de gestación corta se observa que son dependientes del cuerpo lúteo, y en las especies de gestación larga se ve que no dependen totalmente del cuerpo lúteo, sino que también la placenta produce hormonas progestacionales. A pesar de existir estas dos diferencias en cuanto a que dependan o no del cuerpo lúteo, se puede decir de una manera general que el mecanismo de parto es común para ambos.

Las primeras observaciones que dieron la clave del mecanismo del parto fueron realizadas por ovejeros que pastaban sus rebaños en el sur de Estados Unidos, quienes notaron que las ovejas al ingerir una planta llamada *Veratrum californicum* prolongaban su preñez. Esta preñez aumentada provocaba que las borregas murieran al parto porque eran incapaces de dar a luz productos tan grandes.

Posteriormente, la investigación científica demostró que el alcaloide proveniente de esta planta no afectaba a la madre. Afectaba al feto, sobre todo en cuanto al desarrollo cerebral. Estos fetos presentaban una deficiencia en el desarrollo de la hipófisis o la hipófisis se encontraba desplazada, lejos de su lugar normal.

También se observó que las glándulas adrenales de los fetos de oveja alimentada con esta planta se encontraban subdesarrolladas.

El mismo efecto se obtuvo en forma experimental si al feto en desarrollo se le extirpaba quirúrgicamente la hipófisis o las glándulas adrenales. Al realizar esta manipulación experimental la preñez se prolongaba por semanas. El mismo efecto de prolongación de preñez se producía si al feto se le cortaba la comunicación del hipotálamo con la hipófisis. En consecuencia, estos experimentos y observaciones pusieron en claro que en el hipotálamo del feto se inicia el proceso de parto, porque del hipotálamo proviene la estimulación para que la hipófisis libere ACTH y ésta estimule a las glándulas adrenales del feto en las cuales se incrementa la concentración de esteroides adrenales y hacen que en el placentoma se produzcan las prostaglandinas  $PG2\alpha$   $PG2E$ , las cuales desencadenan el trabajo del parto. Hay que hacer notar que el parto en los animales normales se induce en cualquier momento después de la segunda mitad del embarazo con sólo inyectar ACTH o corticoesteroides.

De aquí se deduce que el feto determina el día, pero la madre determina la hora del parto.<sup>8,12</sup>

**ENSEGUIDA VEAMOS UN CUADRO RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS REPRODUCTIVAS GENERALES DE ESPECIES DE INTERÉS ZOOTECNICO** Sitio Argentino de Producción Animal. Ignacio Pascual



**Características reproductivas generales de las distintas especies de interés zootécnico**

	<i>bovinos</i>		<i>porcinos</i>		<i>ovinos</i>		<i>caprinos</i>	
	<i>vaca</i>	<i>toro</i>	<i>marrana</i>	<i>verraco</i>	<i>oveja</i>	<i>carnero</i>	<i>Cabra</i>	<i>Macho cabrío</i>
<b>Pubertad</b>	5-15 meses Promedio 7-10 meses	6-15 meses Promedio 8-9 meses	5-7 meses	= que la cerda	Nacidos temprano: (sep) 4-6 meses  Nacidos tardía//: al año siguiente 15-18 meses	+/- 5 meses	5 meses	5 meses
<b>crianza</b>	16-26 meses (60% del peso adulto) cebú más tarde	22-24 meses para servicio natural	> 7 meses y 120 kg de peso	9-10 meses	60% del peso adulto (2 años aprox)	1 año	8 meses, no < de 33 kg.	+/- 8 meses
<b>Vida útil</b>	5 años promedio	4-5 años	3-4 años	5 años	5 años	6 años	6-7 años	6-7 años
<b>Descarte</b>	Desgaste dentario 7-8 años	6-7 años, desgaste dentario y cap. reproductiva	4-5 años (razones reproductivas)	6 años (problemas de fertilidad y aplomos)	Desgaste dentario +/- 7 años	7 años, desgaste dentario, cap. Reproductiva.	7-8 años, desgaste dentario	8 años, desgaste dentario y cap. Reproductiva
<b>productivo</b>	1 ternero/vaca/año		2 camadas/cerda/año		1.5 crías/oveja/año		1.5 cabritos/cabra/año	
<b>Gestación</b>	9 meses		3 meses 3 semana 3 días (115 días aprox)		5 meses		5 meses	
<b>Ciclo estral</b>	+/- 21 días		20-21 días (2-3 días de estro)		16-18 días		3 semanas	
<b>Puerperio</b>	40-60 días		Hasta el final de la lactancia +/- 60 días					

## **TERAPEUTICA DE LAS DISFUNCIONES HORMONALES**

Los medicamentos que afectan al sistema reproductor se clasifican en tres grupos:

- a) Afrodisiacos y anafrodisiacos
- b) Ecbólicos
- c) Hormonas

### **AFRODISIACOS Y ANAFRODISIACOS**

Los afrodisiacos aumentan el deseo sexual y la libido, y los anafrodisiacos disminuyen el deseo sexual y la libido. Si el manejo y la higiene de los animales es adecuado y eficaz, no hay necesidad de usar estos medicamentos en veterinaria. Mucha gente de campo los solicita y por eso se discuten.

Los afrodisiacos aumentan el deseo y potencia sexual de los caballos, sin tomar en cuenta que fuesen lentos o lerdos para cubrir a una yegua, probablemente porque estaban sobrepasados de peso o por falta de ejercicio, o que sus cascos estaban en mal estado y en el momento del servicio les producían un gran dolor por la tensión excesiva que se ejercía sobre los ligamentos y tendones. Algunas veces los caballos sufrían avitaminosis por falta de cuidados o simplemente por exceso de trabajo. En la actualidad se debe abandonar el uso de los afrodisiacos, y si un animal no cumple sus funciones reproductoras, es preferible buscar la causa que lo afecta.

Se trata primero con estimulantes generales, como la estricnina. En animales viejos se recurre a los andrógenos o a estimulantes en la producción de andrógenos, como la gonadotropina coriónica. Pero al usar estos compuestos hay que recordar que pueden aumentar la libido, pero disminuir la producción de espermatozoides, por lo cual se utilizarán con cuidado.

Si el problema está en la hembra, ésta puede ser tratada también con hormonas.

Los anafrodisiacos son utilizados casi exclusivamente en el perro durante la etapa púber, la cual se caracteriza por un aumento en la libido, y cuando la excitación sexual y la masturbación pueden ser engorrosos para sus dueños. Para tratar este problema se administran medicamentos como los sedativos y se combinan con periodos de ejercicio adecuados. Cuando esto falla se recurre al uso de estrógenos en el macho y gonadotropinas en la hembra, en conjunto con progesterona si el problema es de origen ovárico. Si se trata de un desequilibrio adrenal, entonces se recurre a los glucocorticoides.<sup>23,27,29</sup>

### **AFRODISIACOS**

Medicamentos que se usan ocasionalmente y de preferencia deben desaparecer del botiquín del médico veterinario, porque son medicamentos usados empíricamente. Aquí se mencionan porque a los veterinarios se les solicita frecuentemente explicación médica de sus acciones.

Pueden ser de dos tipos:

1. Aquellos que producen sus efectos al estimular el sistema nervioso central.

Estricnina

Alcohol

Yohimbina

2. Los que, al ser excretados, irritan el sistema urogenital.

Cantáridas

### **ESTRICNINA**

Sus supuestos efectos afrodisiacos se producen al aumentar el tono de los reflejos espinales. Es útil en los machos lentos y flojos cuando no cubren a la hembra por estar sobrepasados de peso y faltos de ejercicio. Además de la estricnina se debe cuidar la alimentación y el manejo de los animales.

### **YOHIMBINA**

Aunque sus efectos no son muy seguros, se considera que aumenta la libido por dos caminos posibles:

a) estimulación de los centros reflejos espinales inferiores.

b) Vasodilatación general de la piel y las membranas mucosas, sobre todo en los órganos sexuales, lo que provoca la erección.

La vasodilatación se produce porque la yohimbina bloquea el efecto de la adrenalina. Este efecto es similar al que produce la ergotoxina.

Se debe abolir su uso como afrodisiaco, pero su acción bloqueadora de los receptores  $\alpha$  2 adrenérgicos se podría emplear como antagonista de la depresión por sobredosis de xilazina.

### **CANTARIDAS**

Este medicamento en la actualidad ya no se usa como afrodisiaco, pero se pueden observar sus efectos cuando se utilizan pomadas o ungamentos rubefacientes que dentro de su fórmula contienen a las cantáridas. Cuando se aplica este ungamento en o cerca del prepucio produce una irritación que provoca la erección del pene.

También se presenta este efecto cuando la pomada cubre áreas superficiales muy grandes del animal, y el fármaco es absorbido al sistema, o el animal se lame y la ingiere.

La cantaridina se excreta por la vía renal, y durante la excreción irrita la uretra, lo cual provoca la erección. Se puede antagonizar este problema con sólo administrar al animal bastante líquido por vía oral, conjuntamente con hiosciamina. Otros síntomas que puedan presentarse se tratan sintómicamente.

### **ECBOLICOS**

Un ecbólico es un medicamento que estimula la contracción muscular del útero. También se le llama oxiótico.

Para comprender el uso de los ecbólicos debemos hacer un recordatorio breve de la fisiología general del útero.

Los estrógenos y los progestágenos influyen en la fisiología uterina

Durante el proestro y el estro, con la ayuda de los estrógenos, el útero se contrae de manera lenta y prolongada,

Durante el meta estro y diestro, con la presencia de la progesterona, realiza contracciones débiles y rápidas.

Durante el parto, el ACTH y el cortisol secretados por el feto estimulan la síntesis de estrógenos y de prostaglandinas, lo que da lugar a la luteolisis.

Durante el parto el CL inhibe la acción de los oxitócicos, lo que hace necesaria la luteolisis para la inducción del parto.

En yeguas durante el parto, el cuerpo lúteo no es funcional, entonces el oxitócico por sí solo puede inducir el parto.

La secreción de oxitocina y el número de receptores para la oxitocina en el útero aumentan, lo que permite la presencia de contracciones de larga duración de gran fuerza para expulsar al feto. Se observa que los receptores para oxitocina están acoplados a  $G_q$ . El sistema nervioso autónomo (SNA) también influye en la contracción del músculo uterino a través de las actividades del sistema adrenérgico y colinérgico, de tal manera que los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  participan como mediadores en las respuestas excitatorias, mientras que los receptores  $\beta_2$  son los mediadores de las respuestas inhibitorias. Por el lado colinérgico los receptores muscarínicos  $M_3$  son mediadores de las respuestas excitadoras.

Los ecbólicos causan aborto en los animales preñados, y por tal razón se les considera abortifacientes y no se recomienda su uso en el animal preñado.

Los ecbólicos se recomiendan en las siguientes circunstancias:

- a) Durante el parto, cuando la posición y presentación fetal es normal y el cérvix se encuentra dilatado. No se utilizarán, a menos de que el parto sea prolongado.
- b) Cuando durante el periodo posparto el útero no se contrae para involucionar.
- c) Cuando existe hemorragia posparto.

En todos los casos de inercia uterina o parto prolongado se debe administrar a dosis pequeñas y repetidas.

Existen numerosas sustancias de actividad ecbólica. Entre éstas se mencionan los purgantes y los antracenos. Algunos venenos, como las sales de plomo y algunos aceites volátiles, también son ecbólicos y abortifacientes. Desde el punto de vista terapéutico sólo se utilizan dos medicamentos como ecbólicos: el cornezuelo de centeno, el extracto del lóbulo posterior de la hipófisis.

### **ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO**

Los más activos se han clasificado químicamente de la siguiente manera:

1. Grupo de la ergotamina: ergosina
2. Grupo de la ergotoxina: ergocristina = ergotina  
ergocriptina  
ergocornina = ergonovina
3. Grupo de la ergometrina: ergometrina = ergonovina

Estos alcaloides son derivados levorrotatorios. Los dextrorrotatorios no son activos.

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Estimulan a la musculatura lisa en general, pero la ergometrina ejerce su acción en forma más selectiva sobre la musculatura uterina.

Los medicamentos del grupo ergotamina=ergotoxina se absorben poco y lentamente en el tubo digestivo cuando se administran por vía oral.

Después de ser absorbidas, aunque en pequeñas cantidades, estimulan directamente al útero y aumentan la fuerza y duración de sus contracciones en el animal no preñado, especialmente en el útero parturiente y en el posparturiente.

En grandes dosis estimulan a la vejiga, intestino y vasos sanguíneos, lo cual eleva la presión arterial al constreñir las arteriolas.

Ahora bien, en dosis mucho mayores producen un efecto inverso sobre la adrenalina. Es decir, si se le administra adrenalina a un animal medicado con dosis muy grandes de ergotoxina o ergotamina, en lugar de producir hipertensión producir hipotensión.

La ergometrina, llamada también ergonovina, es muy soluble en agua. Esta propiedad permite que sea rápida y eficazmente absorbida en el tubo digestivo; su efecto se observa entre los cinco a ocho minutos después de la administración oral dos minutos después de la intramuscular y un minuto después de la intravenosa. Su efecto persiste por una hora, después va disminuyendo poco a poco hasta terminar varias horas después. Su selectividad medicamentosa sobre el útero hace de este fármaco la mejor elección.

## **USOS CLINICOS**

El cornezuelo de centeno, en polvo o en extracto líquido, y la ergometrina (ergonovina) son utilísimos para expulsar la placenta y promover la involución del útero durante el periodo posparto. Se utilizan también para terminar la hemorragia uterina después del parto, lo cual se debe principalmente a que efectúan una involución uterina con gran rapidez y en gran extensión. Ejercen una fuerte presión sobre los vasos sanguíneos y reducen la hemorragia.

Los preparados crudos de estos medicamentos se usan de preferencia en grandes especies; la ergometrina (ergonovina) se prefiere en el perro y el gato.

Obsérvese cuidadosamente a los animales medicados con estos fármacos porque pueden presentarse contracciones uterinas en banda que aprisionen al feto y evitan su expulsión.<sup>21,23</sup>

## **ERGONOVINA**

Alcaloide del cornezuelo de centeno, con efectos prolongados sobre el músculo liso del miometrio y de los vasos sanguíneos, Debido a que activa los receptores  $\alpha$  adrenérgicos, siendo posible que active los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Se utiliza para promover la involución uterina, controlar la hemorragia posparto y para expulsar la placenta en la vaca y en la perra, cuando los efectos de la oxitocina ya no se hacen presentes.

## **DOSIS**

De preferencia usar dosis subterapéuticas, ergometrina, sal maleato de (ergonovina).

Equinos y bovinos: 10-20 mg.

Ovejas y cerdos: 0.5-1 mg.

Perros: 0.2-1 mg.

Gato: hasta 0.125 mg.

### **TOXICIDAD**

Se pueden producir dos tipos de toxicidad:

1) Aguda, 2) Crónica.

Toxicidad aguda. Se presenta con hiperexcitabilidad, incoordinación muscular, temblores, ceguera y algunas veces convulsiones. Las pupilas presentan una miosis muy marcada.

Toxicidad crónica. Se caracteriza por una constricción arteriolar que produce infartos en las arteriolas terminales, lo cual genera necrosis y esfacelación tisular, sobre todo en las extremidades.

Estos síntomas se acompañan de una disminución de la producción de leche, letargia, anorexia y emaciación.

El tratamiento de estos casos es sólo sintomático. En primer lugar hay que quitar la fuente de intoxicación.

En el hombre se mantendrán frías las extremidades y caliente el cuerpo. Se administra además metacolina y trinitrato de glicerina para antagonizar los efectos arteriulares.

### **BROMOCRIPTINA Y CABERGOLINA**

Con efectos dopaminérgicos, son derivados del ergot. Inhiben la secreción de prolactina al activar los receptores D<sub>2</sub>, promoviendo la luteolisis. Esto se debe a que la prolactina es una hormona luteotrófica que también inhibe la liberación de gonadotropinas.

Se utilizan en casos de galactorrea y en ocasiones para promover la luteolisis.

La bromocriptina en perros en dosis de 10 a 15 mcg/kg BD por 3 a 5 días para terminar la preñez en perros o por 10 a 15 días para resolver estados de pseudopreñez.

La cabergolina en dosis de 5 mcg/kg PO una dosis diaria por 5 a 10 días para inducir el estro o en el tratamiento de la pseudopreñez

### **PROSTAGLANDINA F<sub>2α</sub>, DINOPROST TROMETAMINA Y CLOROPROSTENOL**

Producen una vasoconstricción fuerte, disminuyendo el aporte sanguíneo produciendo una luteolisis y reducción en la síntesis de progesterona.

Estos producen un efecto oxitócico muy fuerte en especial en las yeguas,

Se utilizan para el control del ciclo estral en vacas con el objetivo de provocar una luteolisis de los cuerpos luteos maduros. No se recomienda en marranas puesto que el efecto luteolítico es poco confiable.

Para inducir un aborto temprano, el cual se presenta a los 7 días, por su acción luteolítica.

Para inducir el parto en marranas, el autor lo utiliza en granjas intensivas para que los partos se realicen en los días de trabajo. Por lo general la inducción del parto en la vaca y marrana se programa durante los 3 a 15 días antes del parto natural. En las yeguas se produce 1 a 2 días después de la inyección. En la yegua cuando y a despellejó y con presencia de leche el parto se presenta en 30 minutos.

Debido a que las vacas y las marranas poseen Cls en el período preparto, se usan para causar luteolisis.

En las yeguas, que notienen CL en el periodo preparto el efecto de PGs es primariamente oxitócico.

En vacas repetidoras después de diagnosticar la presencia de un quiste luteínico, se combina la terapia usando GnRH y PG para romper el quiste luteínico. El autor acompaña esta terapia con naloxona a razón de 5 mg cada 12 horas por tres días. La potencia de cloprostenol se debe a que se metaboliza más lentamente que el dinoprost.

### **EXTRACTO OXITÓCICO DEL LOBULO POSTERIOR DE LA HIPOFISIS**

Es un extracto acuoso estéril del lóbulo posterior de cerdos y vacas. Se estandariza de tal manera que 1 ml contenga 10 unidades oxitócicas.

Al purificarse se obtiene vasopresina y oxitocina por separado, aunque en la actualidad ya se produce la oxitocina en forma sintética.

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

El extracto de lóbulo posterior posee tres efectos principales de uso terapéutico: estimulante de útero u oxitócico, vasoconstricción, antidiuresis.

La oxitocina es un octapéptido que actúa selectivamente sobre la musculatura uterina, pero sólo es eficaz si el útero está previamente sensibilizado con estrógenos.

Es muy activa en el útero no preñado y durante los últimos días de la preñez. Se supone que la oxitocina es la que induce al parto al final de la preñez, y se libera en niveles elevados de estrógenos en la sangre, los cuales son secretados por el ovario en esta fase.

Las inyecciones del lóbulo posterior no producen su efecto durante los primeros días de la preñez ni a la mitad de la misma, porque el útero se encuentra protegido por las hormonas lúteas secretadas por la hipófisis primero y la placenta después.

La oxitocina también interviene en la producción de la leche, porque estimula y contrae las fibras musculares lisas de los alveolos lácteos que producen la expulsión de la leche.

La oxitocina sintética carece de efectos vasopresores y es más selectiva sobre el útero.

### **OXITOCINA**

Esta hormona hipotalámica se almacena y se libera en la hipófisis posterior, el control de su secreción se realiza en función de las señales provenientes del tracto genital y de la glándula mamaria, que el hipotálamo al recibir las promueve su liberación.

La oxitocina aumenta las contracciones uterinas, promueve la expulsión de la leche y facilita el transporte de espermias en el tracto genital femenino.

#### **USOS TERAPÉUTICOS.**

Para inducir el parto y en inercia uterina, primero debemos asegurar que el cervix está abierto o dilatado y que el feto esté en presentación normal para su expulsión,

Útil en casos de agalactia, pero es importante entender que la oxitocina no es galactopoyética.

En casos de fatiga o inercia uterina en marranas, el autor antes de manipular a la marrana para ayudar a expulsar los lechones, inyecta una pequeña cantidad de estrógeno, para sensibilizar el útero al efecto de la oxitocina.

### **VASOPRESINA**

Es muy similar a la oxitocina, pero su efecto consiste en estimular la musculatura lisa con lo que produce un efecto vasopresor, así como un efecto antidiurético.

## **USOS CLINICOS**

El lóbulo posterior y la oxitocina sintética se utilizan para activar el útero atónico durante el parto. No se utilizarán sin antes asegurar que el feto viene en presentación y posición normales. Son más útiles para la expulsión del último feto en el perro, cerdo y el gato.

Después del parto ayudan a expulsar los desechos placentarios aceleran la involución uterina.

Después de la cesárea es útil aplicar por inyección directa en el útero 30 a 40 unidades de extracto de lóbulo posterior después de extraer el producto, porque ayuda a una rápida involución y suprime la hemorragia.

En el prolapso uterino se inyecta el extracto de lóbulo posterior en varios puntos del útero prolapso, lo cual reduce la ingurgitación sanguínea y contrae al útero afectado, el cual podrá así colocarse de nuevo en su lugar.

En la cerda con agalactia se pueden administrar 30 a 40 unidades del extracto por vía intramuscular, el cual en unos pocos minutos produce la liberación de la leche.

Cuando se sospecha que la leche de una cerda es causante de la enfermedad hemolítica del recién nacido, se le administra a ésta 10 unidades por vía intravenosa y en unos segundos la leche es secretada de manera que se toman con facilidad muestras de ella para análisis de laboratorio.

En caso de mastitis en la vaca se administran 10 a 40 unidades de extracto de lóbulo para extraer el máximo de leche infectada de los cuartos antes de introducir los agentes terapéuticos indicados por el antibiograma.

En la cerda se puede utilizar la oxitocina para programar el momento del parto, combinando con la administración previa de prostaglandinas. Se administran 30 unidades de oxitocina por vía intramuscular 20 horas después de la administración de las prostaglandinas. El parto se sucede dentro de las dos horas siguientes.

## **DOSIS**

Extracto de lóbulo posterior de la hipófisis.

Equinos y bovinos: 30 a 100 unidades intramuscular,

Ovejas y cerdos: 10 a 50 unidades, intramuscular

Perro: 2 a 5 unidades, intramuscular,

Gato: 2 a 5 unidades, intramuscular.

Oxitocina

Equinos y bovinos: 10 a 40 U.I., intramuscular o 2.5 a 10 U.I., intravenosa.

Ovinos, caprinos y cerdos: 2.5 a 10 U.I., intramuscular o 0.5 a 2.5 U.I., intramuscular.

Perro: 1 a 10 U.I., intramuscular o hasta 0.5 U.I., intravenosa.

Gato: 0.5 a 5 U.I., intramuscular.

Hay que tener cuidado de que la inyección sea lo más profunda posible por vía intramuscular porque si se aplica casi en la superficie puede producir esfacelación en el sitio de la inyección.

Es mejor proporcionar pequeñas dosis y repetir tantas veces como sea necesario.

## **AGENTES TOCOLITICOS**

Estos medicamentos tienen la capacidad de inhibir las contracciones uterinas en el parto antes de tiempo. Los medicamentos utilizados con este propósito son el Sulfato de



Magnesio y los beta agonistas ritodrine y terbutaline. Aunque no es de uso se ha observado que el etil alcohol también inhibe las contracciones del músculo liso uterino.

Se pueden administrar por la vía oral o intravenosa.

La terbutalina por vía intravenosa tiene una duración de efecto de 1.5 hasta 4 horas. El ritodrine tiene una vida media de 15 a 17 horas. El sulfato de magnesio inhibe las contracciones por 30 minutos.

## **HORMONAS DE LA REPRODUCCION (TERAPEUTICA)**

Estas sustancias esteroides se producen normalmente en el ovario y en los testículos, así como las hormonas que se producen en la glándula apófisis y placenta de los animales preñados. Se clasifican de la siguiente manera:

### 1. Esteroides sexuales

#### a) andrógenos

Naturales: testosterona, androsterona

Semisintéticos: etinilttestosterona, metilttestosterona

#### b) estrógenos

Naturales: estradiol, estriol, estrona

Semisintéticos: etilenoestradiol

Sintéticos: dienolestrol, dietilestilbestrol, hexoestrol

#### c) Progestágenos

Naturales: progesterona

Semisintéticos: medroxiprogesterona

Sintéticos: Alilestrenol

### 2. Hormonas sexuales proteínicas

#### a) Tropinas del lóbulo anterior de la hipófisis

FSH, HL, LTH o prolactina

#### b) Hormonas placentarias

Gonadotropinas s,ricas, gonadotropinas coriónicas

#### c) Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis

Oxitocina (fueron tratadas en páginas anteriores)

### 3. Factores de liberación.

#### a) Gonadoliberinas

## **ESTEROIDES SEXUALES**

Las hormonas esteroides y los estrógenos sintéticos se absorben rápida y completamente en el tubo digestivo, pero su degradación por las secreciones hepáticas no las hacen útiles por esta vía, y se prefiere la administración parenteral.

Los estrógenos y los andrógenos originan el crecimiento y funcionamiento de los caracteres sexuales secundarios. En la hembra los estrógenos intervienen junto con la progesterona en el correcto funcionamiento del útero y otras estructuras de la reproducción.

Tanto los estrógenos como los andrógenos aumentan el riesgo de ciertos órganos, la nutrición y aporte de oxígeno, tono y la actividad tisular de los músculos estriados, el corazón, del cerebro, riñones, órganos sexuales, e inclusive del oído medio e interno que también son afectados.

Los estrógenos y los progestágenos influyen en el desarrollo de la glándula mamaria y la producción láctea, pero influyen cada uno separadamente durante las diferentes fases de desarrollo.

Es muy difícil comparar el efecto de los estrógenos entre sí, porque difieren en cuanto a sus efectos. Por ejemplo, unos pueden suprimir la lactación con mayor eficacia y ser muy poco activos para iniciar el estro.<sup>2,7,8</sup>

## ANDRÓGENOS

La testosterona es la que se toma como ejemplo, lo que da lugar a 3 grupos de acuerdo a su estructura química y función. La importancia de agrupar las drogas tiene que ver con la facilidad para recordar características en común, tanto las relacionadas con los efectos positivos, como también las relacionadas con los efectos negativos.

### 1.er grupo:

Testosterona y derivados. Algunos ejemplos: Propionato, Suspensión, Sustanon 100, Sustanon 250, Omnadren, Sten, Test 400, Testovirón, Cipionato, Undecanoato, Enantato, Boldenona, Metiltestosterona, Metandrostenolona.

### 2.º grupo:

Dihidrotestosterona y derivados. Algunos ejemplos: Drostanolona, Oximetolona, Estanozolol, Metenolona, Oxandrolona, Etilestrenol, Testolactona, Dromostenolona, Dianabol.<sup>1</sup>

### 3.er grupo:

Nandrolona y derivados. Algunos ejemplos: Decanoato de Nandrolona, Fenilpropionato de Nandrolona, Noretandrolona, Etilestrenol, Trembolona, Laurabolín.

## SOLO SE INFORMARÁ SOBRE LOS MAS RELEVANTES USADOS EN MEXICO

La testosterona, sus ésteres y sus derivados son lo suficientemente activos para ser usados clínicamente en el tratamiento de algunos tumores mamarios en el perro, los cuales son controlados y reducidos de tamaño con propionato de testosterona, a razón de 5 mg cada dos días, o 10 mg cada siete días.

La pseudopreñez o pseudo ciosis de la perra responde si se administra propionato de testosterona hasta 5 mg cada dos a tres días, o con fenilpropionato hasta 10 mg cada siete días.

La edad avanzada y la debilidad que le acompaña mejoran con la administración de testosterona en todas las especies animales. En las pequeñas especies se usa metiltestosterona a razón de 20-30 mg, ya sea para diagnóstico o como tratamiento terapéutico.

Es mejor aplicar la sal propionato en el caballo, entero o castrado, y en el toro a dosis aproximadamente 50 mg cada dos a tres días. En el carnero, cabrón y cerdo, en dosis de hasta 20 mg dos a tres días. Perros y gatos hasta 5 mg cada dos a tres días.

La sal fenilpropionato de testosterona para el caballo entero o castrado y para el toro es hasta de 50 mg cada siete a 10 días; en el carnero, cabrón, cerdo, perro y gato es hasta de 10 mg cada siete a 10 días. Los implantes son de mayor duración.

Las dosis mencionadas para el perro y gato son también útiles para tratar la alopecia de origen hormonal. Se puede combinar el tratamiento con la aplicación local de testosterona en ungüentos y cremas.

La balanitis de los carneros castrados y de los añojos ha sido tratada con implantaciones de propionato de testosterona de 2.5 a 50 mg.

Cuando el problema de criptorquidia no responde a las gonadotropinas coriónicas se intenta la resolución con testosterona, sobre todo cuando se acompaña de hipogonadismo, pero antes se consideran las posibilidades de que el testículo quede atrapado porque la testosterona acelera la velocidad de los procesos de maduración, cierra las placas epifisarias, constriñe el anillo inguinal, detiene el crecimiento, etc. La dosis debe ser menor que en otros casos, pero se continúa por bastante tiempo. Se ha recomendado hasta 25 mg, dos veces a la semana, de la sal propionato, y 20 mg, cada ocho días, de fenilpropionato en el potro y el toro jóvenes. Se aplican 2 "pelletas" de 100 mg para implantación subcutánea. En el carnero, oveja, cabrito joven y cerdo: 10 mg de propionato, dos veces a la semana. En el perro, 2.5 mg de propionato de testosterona dos veces a la semana, o hasta 10 mg de fenilpropionato cada 14 días.

En casos de falta de motivación sexual en sementales se deben primero eliminar las causas directas y recurrir a remedios más fisiológicos como la gonadotropina coriónica. Si esto falla entonces se aplica testosterona de manera similar a la recomendada para los animales viejos y débiles.

Algunos perros durante la pubertad muestran síntomas de feminización, sobre todo los afectados con tumores testiculares. Este problema se trata con testosterona, con dosis de 2.5 mg de la sal propionato dos veces a la semana, o de 10 mg de fenilpropionato cada 14 días. Se evita la recurrencia de cálculos uretrales del tipo sebáceo en el gato castrado administrando metiltestosterona oral y mg diarios.6,13,20

## **DOSIS**

### **Hembras**

Perra: Metiltestosterona, 5-30 mg diarios, oral, en dosis divididas.

Propionato de testosterona, 2.5 a 5 mg cada dos a tres días, por vía intramuscular 5-10 mg cada 10 a 14 días.

Implantes: uno de 25 mg, o dos de 50. En tumores mamarios de uno a tres de 100 mg por vía subcutánea.

Gata: Metiltestosterona, 5 a 10 mg diarios o cada tercer día.

Propionato de testosterona, 5 mg cada dos a tres días por vía intramuscular, o 10 mg cada 10 a 14 días.

Implantes: uno de 50 mg hasta dos de 50 mg por vía subcutánea.

### **Machos**

Caballo y toro: Propionato de testosterona, 25-50 mg dos veces a la semana, o 20-50 mg cada siete a 14 días.

Implante: desde dos de 100 mg hasta cinco de 100 mg.

Carnero, cabrío y cerdo: Propionato de testosterona, 10 a 20 mg dos veces a la semana, o 10 a 20 mg cada siete a 14 días.

Implantes: uno de 25 mg hasta dos de 50 mg.

Perro: Metiltestosterona, 5-30 mg diarios o cada tercer día, en dosis dividida.

Propionato de testosterona, 2.5 a 5 mg dos veces a la semana, o 5 a 10 mg cada siete a 14 días.

Implantes: uno de 25 mg hasta dos de 50 mg.

Gato: Metiltestosterona, cinco a 10 mg diarios o cada tercer día.

Propionato de testosterona, 2.5 a 5 mg dos veces a la semana, o cinco a 10 mg cada siete a 14 días.

Implantes: uno de 25 mg hasta dos de 25 mg.

### **Trenbolona acetato (TBA)**

Andrógeno sintético que se usa en implantes de 400 mg detrás de la oreja, en bovinos. En el organismo es hidrolizada a  $17\beta$  trenbolona, agonista androgénico poderoso que es oxidado a  $17\alpha$  trenbolona para ser reducida a  $17\alpha$  trenbolona, la cual se excreta en las heces en un 95%.

## **EFFECTOS ANABOLICOS DE LOS ANDROGENOS**

Entre los efectos de dosis terapéuticas que más afecta a la producción animal destaca la capacidad anabólica. Mediante ésta se provoca un equilibrio nitrogenado positivo y se promueve la retención de potasio y fósforo, además de un incremento en la maduración y mineralización óseas con crecimiento epifisario.

Estas propiedades anabólicas han impulsado a los productores farmacéuticos a investigar y producir sustancias androgénicas que no interfieren con los sistemas endógenos de control hormonal por retroalimentación negativa. Esta propiedad permite utilizarlos como coadyuvantes en infecciones o enfermedades crónicas, en el tratamiento postoperatorio, traumatismos, anemias, emaciación, parasitosis, osteoporosis. No se deben utilizar en animales en crecimiento porque pueden detener su desarrollo.

Entre los medicamentos anabólicos conocidos se encuentran metandienona, boldenona, nandrolona, estanozolol, noretandrolona y fluoximesterona.<sup>1,14,18</sup>

## **PRESENTACION COMERCIAL Y DOSIS**

Toros y vacas: 15 a 25 mg cada ocho días, intramuscular o subcutánea.

Caballos: 10 a 20 mg cada ocho días, intramuscular o subcutánea.

Ovejas, cabras y cerdos: ocho a 12 mg cada cinco a ocho días, intramuscular o subcutánea.

Perros: 1.5 a 2.5 mg cada cinco a ocho días, intramuscular o subcutánea.

Gatos: 0.5 a 1.0 mg cada cinco a ocho días, intramuscular o subcutánea.

Decanoato de nandrolona (Fortabol, Parfarm)

Perros: 5mg/kg cada tres a cuatro semanas, intramuscular.

Gatos: 1-2 mg/kg cada tres a cuatro semanas, intramuscular.

## **ESTRÓGENOS**

La susceptibilidad de los animales a los estrógenos varía con la especie animal; la más susceptible es la vaca y la menos la yegua. La oveja y el cerdo se consideran intermedios.

Los estrógenos más comunes usados en veterinaria son: Estradiol, Estilbestrol, Dienoestrol, Hexoestrol.

La posibilidad de inducir ninfomanía en la yegua ha sido motivo suficiente para que no se usen los estrógenos en esta especie. Sin embargo, cuando existe actividad folicular (a la palpación rectal) y los signos de estro son muy poco evidentes o no se presentan, se administra el monobenzoato de estradiol en dosis únicas de 5 mg para yeguas primerizas, y de 10 mg para las múltiparas. La aplicación intramuscular se efectúa cuando el folículo se encuentra en el momento de mayor crecimiento, a fin de obtener una inducción ovulatoria y un estro evidente. En estos casos se debe dar servicio a la yegua 12 horas después de haber administrado el medicamento, y repetir la monta a las 24 horas. Por lo general las yeguas responden mejor a la administración de FSH y LH acompañada de irrigaciones uterinas con agua hervida tibia; este procedimiento provoca el estro y la ovulación en tres a cinco días.

Se ha utilizado el dietilestilbestrol en implantes de 0.5 a 1.0 g para tratar el flujo vaginal asociado con ovarios en racimo de uvas, y la presentación de ciclos irregulares. Los implantes se dejan de dos a tres meses hasta que los ovarios vuelven a su tamaño normal y se extirpan por vía vaginal.

En la vaca se utilizan los estrógenos con mucha frecuencia para tratar el anestro o el subestro, pero no cabe duda que las hormonas son más adecuadas y eficaces para estimular al ovario; además producen menos problemas de ninfomanía y ovarios enquistados que los estrógenos. Sin embargo los estrógenos en grandes dosis pueden dar lugar a prolongados periodos de anestro.

Los estrógenos sensibilizan al útero para que los ecéblicos, mencionados en páginas anteriores, estimulen al útero atónico y expulsen placentas retenidas o fetos momificados. También son útiles para resolver metritis y piometra. En estos casos se ha aplicado el monobenzoato de estradiol y dietilestilbestrol por vía intramuscular, en dosis únicas de 15 mg para la expulsión de placentas y fetos momificados, tres dosis únicas de 15 mg para la expulsión de placentas y fetos momificados, y tres dosis de 15 mg una cada ocho días por tres semanas para metritis y pió metra. No hay que descontar que puede causar anestros muy prolongados.<sup>20,21</sup> El autor en su práctica clínica diaria recomienda utilizar dosis muy bajas de estrógenos (1 a 3 mg) lo que produce mejores resultados y pronto regreso al ciclo normal.

El estilbestrol y hexoestrol han sido utilizados en la engorda de ganado aplicándolos en forma de implantes de 50 a 60 mg en la base de la oreja, tres meses antes de la fecha de sacrificio. Con este procedimiento se han logrado incrementos de peso hasta en 25% pero con cierta disminución de la calidad de la canal. Por razones de salud pública los implantes sólo se insertan en la base de la oreja, porque ésta es desechada en el sacrificio. No se recomiendan los implantes de terneras y vacas por los efectos colaterales que inducen, como ninfomanía, prolapso vaginal y disrupción del metabolismo del calcio que, junto con la ninfomanía, predispone a fracturas pélvicas y vertebrales.<sup>10,14,18,22</sup>

En la oveja los estrógenos inducen estros tempranos con lo que se obtiene hasta dos pariciones anuales. Sin embargo falta mucho para llegar a una conclusión sobre esto. La

dosis es de 0.25 mg de monobenzoato de estradiol por cuatro días seguidos (total 1 mg). Pero a la fecha se sabe que tres dosis de 50 mg de gonadotropina s,rica es el mejor procedimiento para inducir el estro sin problemas secundarios. Asimismo, se utilizan esponjas intra vaginales con 40 mg de acetato de medroxiprogesterona aplicables durante 14 días; al fin de este tiempo se extraen y se inyectan 50 mg de gonadotropina sérica, lo cual provoca el estro fecundable en 24 horas.

En la cerda se induce el estro con dosis de 5 mg de monobenzoato de estradiol o dipropionato de estilbestrol por la vía intramuscular, con lo cual se obtienen estros fecundables, por lo que se les debe dar servicio a las cerdas en cuanto presentan signos de calor, y repetirlo a las 24 horas. En la perra los estrógenos se usan sólo en caso de que hayan copulado con perros indeseables o de otra raza. Se utiliza el dipropionato de estilbestrol o el monobenzoato de estradiol por vía subcutánea o intramuscular, a razón de 10 mg. Esta dosis es suficiente para evitar la preñez, pero se administran a no más de cuatro días después de la cópula, aunque se menciona que se logran buenos resultados hasta los 10 días. Lo único desagradable es que las perras permanecen en estro hasta seis semanas, y si en este lapso vuelven a copular, es probable que queden preñadas.

En casos de gordura por hipogonadismo en la perra se utilizan los estrógenos por vías oral o intramuscular.

La incontinencia uterina en la perra de edad avanzada o por esterilización puede ser tratada con tres dosis seguidas de 1 mg cada 24 horas, y 1 mg cada tercer día, según sea necesario.

El tratamiento del adenoma anal en el perro ha respondido con éxito a los estrógenos, 5 mg por vía subcutánea cada ocho días, sobre todo cuando ya existe ulceración. También es útil en el tratamiento de la hipertrofia de la próstata, con sólo administrar 3 a 5 mg per os de estilbestrol diarios.

Los perros jóvenes con la libido aumentada pueden ser tratados con estrógenos per os, a razón de 1 a 3 mg diarios.

La lactación de la perra y la gata se disminuye con estrógenos per os dos dosis de 3 a 5 mg cada 12 horas (en la gata).

## **DOSIS**

Yegua: Estradiol y estilbestrol parenteral, 5-15 mg.

Dienoestrol parenteral, 5 mg.

Estilbestrol implantes, uno a dos de 500 mg.

Vaca: Estradiol y estilbestrol, 120 a 25 mg.

Toretas: Estradiol y estilbestrol, implantes hasta 60 mg.

Ovejas y chivas: Estradiol y estilbestrol, 0.25 mg.

Cerdas: Estradiol y estilbestrol, 5-10 mg.

Perra: Estradiol y estilbestrol, 0.5 a 15 mg.

Perro: Estradiol y estilbestrol, 0.5 mg a 10 mg.

Estradiol y estilbestrol, implantes 10 a 20 mg.

Aves: Estilbestrol, implantes, 15 mg.

Estilbestrol/hexoestrol, 7.5 a 15 mg.

Ha sido prohibido el uso del dietilestilbestrol por la gran variedad de efectos colaterales que causa.

## **PROGESTAGENOS**

Este grupo de medicamentos ha sido utilizado principalmente en los animales domésticos para suprimir su receptividad sexual, controlar el momento de la ovulación, sincronizar la reproducción y controlar patrones de comportamiento indeseables.

### **SUPRESIÓN DE LA RECEPTIVIDAD SEXUAL**

Los progestágenos han sido utilizados para prevenir y suprimir el estro en la perra.

El término prevenir describe el uso de los progestágenos durante el anestro cuando se desea evitar que el animal presente el estado de estro. En este contexto los progestágenos evitan la liberación de gonadotropinas, que a su vez evitan el desarrollo de los folículos. El término supresión denota entonces la capacidad de suprimir la receptividad sexual de un animal que ya está manifestando síntomas de proestro o de estro.<sup>4</sup>

El acetato de medroxiprogesterona se ha utilizado en su forma inyectable para evitar el estro durante un periodo prolongado. Al principio el uso de estos medicamentos dió lugar a una serie de efectos colaterales, como la iniciación aparente de endometritis y de piómetra. Tal parece que se presentaron estos problemas porque se utilizaron los medicamentos en dosis muy elevadas y se aplicaron en los perros cuando se encontraban en estro o proestro; también se utilizaron en perros que padecían enfermedad genital. En la actualidad, la dosis que se recomienda es de 50 mg para perros que pesan menos de 40 kg, y de 50 a 75 mg para aquellos que pesan más de 40 kg. El uso de una dosis de 50 mg produjo un retardo promedio de 12 y medio meses para que los animales presentaran estro (intervalo de 6 a 26.5 meses). Parece que deben pasar varios meses desde el momento en que una dosis final de medicamento es absorbido hasta que se inicie el siguiente ciclo.

Las precauciones básicas que deben tenerse al usar este medicamento son administrar la dosis recomendable de una manera cuidadosa, no administrar a animales que tengan síntomas de enfermedad genital, ni administrar durante la fase de proestro o de estro. En este último punto se ha sugerido que se permitiera a la perra presentar su primer estro para que de esta manera se establezca inequívocamente la fase de ciclo estrual en el momento de la administración. Además parece razonable iniciar el tratamiento en el momento en que el endometrio ya ha alcanzado un estado de quietud completa, es decir, a los cinco meses después del estro. Sin embargo, si se siguen estas indicaciones es posible que se presente una serie de problemas. Pero parece claro que muchos de los problemas asociados inicialmente con el uso del acetato de medroxiprogesterona disminuyen de tal manera que utilizar el medicamento exitosamente si se siguen con precisión las reglas terapéuticas recomendadas. Una última recomendación consiste en cuidar que la aplicación subcutánea del medicamento, que es la vía más eficaz, se realizará en un área sin pelo, como sería en la cara interna del muslo, porque si se administra en áreas expuestas del animal y que tengan bastante pelo, es muy probable que se pierda el pelo en el sitio de la inyección.

La prevención eficaz del estro en la perra ha sido lograda con el uso de acetato de demaninone administrado por vía subcutánea, en dosis de 2.0 mg/kg.

La prevención a corto plazo del estro se ha logrado con el uso de progestágenos orales. Esta medicación es deseable cuando los animales van a trabajar por ejemplo en la cacería, o a competir en una carrera, o a presentarse en una exposición canina. Para esto se administra el acetato de megestrol por vía oral en dosis diarias de 0.5 mg/kg de peso vivo. Los fabricantes farmacéuticos sugieren que se inicie el tratamiento por lo menos siete días antes de que requiera su efecto; que no se debe emplear en más de un mes en cada periodo deseado, y que se utilice sólo una vez cada seis meses. El acetato de medroxiprogesterona ha sido recomendado en dosis de una tableta de 5 mg/día, iniciando cinco días antes de que se retire el efecto. El acetato de noretisterona, un 19-norandrógeno con fuerte actividad progestágena, ha sido administrado por vía oral al greyhound, en dosis diaria de 0.15 mg/kg por peso vivo, sin afectar su rendimiento en la carrera o en la reproducción.

Otro uso terapéutico de los progestágenos en los perros para el control del estro incluye la supresión del estro por la administración oral del medicamento de noretisterona. Se utiliza en dosis ligeramente mayores en comparación con la aplicación oral (vista antes), es decir, 0.2 mg/kg de peso vivo contra 0.15 mg/kg de peso vivo, por un periodo de 21 a 30 días. La dosis que se sugiere para el acetato de megestrol es de 2 mg/kg por ocho días, o 2 mg/kg por cuatro días, y después 0.5 mg/kg por 16 días. Cuando se utiliza el acetato de medroxiprogesterona se sugiere la dosis de una pastilla de 5 mg diariamente por dos a tres semanas. Si se intenta suprimir el estro conviene iniciar la medicación durante la parte más temprana posible del proestro. Recuérdese que se presentan más dificultades cuando se administran progestágenos para suprimir el estro que cuando se utilizan para prevenirlo. Se tendrá también presente que el estro recurre poco después de terminar el uso oral de progesterona, ya sea para evitar o suprimir el estro.

En el gato existen pocos datos relativos a la supresión o prevención del estro. Se tienen informes de que son utilísimas las dosis de 25 mg de acetato de medroxi progesterona para posponer el estro en la gata cuando se le administra a intervalos de seis meses. También se ha recibido informes de que el acetato de delmadinone, cuando se administra por vía subcutánea en dosis de 2.5 mg/kg de peso vivo, dos veces al año da buenos resultados en la prevención del estro en la gata. Se ha dicho que durante un periodo de 12 a 36 meses de uso, este progestágeno no ha provocado efectos colaterales adversos. Con los progestágenos se suprime la receptividad sexual en la yegua de ciclo normal durante el entrenamiento para una carrera o para una exposición, y en la yegua que muestra síntomas de ninfomanía. En estos casos la administración diaria de 100 mg de progesterona en aceite basta para suprimir el estro de una manera predecible. Sin embargo, los datos no son muy claros y se necesitan investigaciones más amplias en esta área. Para un mejor resultado se necesitan progestágenos más poderosos, así como vehículos más adecuados para su eficaz y confiable administración, de modo que sean verdaderamente útiles en la yegua.<sup>3,8,11,23</sup>

## **SINCRONIZACIÓN DE ESTRO Y OVULACIÓN**

Con la progesterona y con algunos de sus derivados sintéticos se sincronizan el estro y la ovulación en las vacas, ovejas y cerdas. Uno de los métodos básicos consiste en administrar estos medicamentos durante un periodo más o menos igual al tiempo de vida



del cuerpo lúteo. En la vaca, por ejemplo, esto significa un tiempo de siete a 18 días. El tratamiento con progestágenos intenta mantener el crecimiento folicular en un estado de quietud, mientras que el cuerpo lúteo sufre regresión espontánea. Al final de este periodo todos los animales deben tener los ovarios con folículos listos para desarrollarse en ausencia total de cuerpo lúteo. En las vacas este tratamiento no ha sido del todo exitoso, no porque no se logre la sincronización del estro, sino por la baja proporción de concepciones. Una de las razones de esta poca fecundidad es que el primer estro sincronizado es poco observable, es decir, no detectable; y el ambiente uterino o del oviducto puede cambiar sutilmente y ejercer un efecto adverso sobre el transporte de espermatozoides, óvulos y blastocistos, o afectar a la nidación del blastocisto. La cantidad de acetato de melengestrol que inhibe el estro y la ovulación no necesariamente inhibe el crecimiento folicular, particularmente cuando se administra en ausencia de un cuerpo lúteo activo. Por tanto, el crecimiento folicular no se suprime en las vacas medicadas al inicio del último tercio de su ciclo. El crecimiento continuo de los folículos durante el periodo de tratamiento podría provocar desarrollo de los óvulos; sin embargo el potencial de estos para quedar fecundados es dudoso.<sup>10,23,28</sup>

El uso de los progestágenos en las cerdas no ha mostrado eficacia, debido en parte a que esta medicación provoca el desarrollo de quistes foliculares. Sin embargo el metalibure, medicamento no esteroide muestra gran eficacia para sincronizar la ovulación en las cerdas. El control de la fecundidad mediante progestágenos ha dado mejores resultados en la especie ovina porque la sincronización del estro se acompaña de una fecundidad normal. Inicialmente la administración del progestágeno se efectuó por vía vaginal valiéndose de tampones.

Recientemente se utilizan implantes de silicona o esponjas intra vaginales impregnados con progesterona, los cuales se aplican respectivamente por vía subcutánea o intravaginal en las ovejas, en las cuales se obtiene una buena sincronización del estro con fecundidad normal después del tratamiento.

El costo de las esponjas intravaginales y de los CIDR son elevados, motivo por el cual la inseminación artificial en ovinos y caprinos es limitada. El autor fabrica esponjas intravaginales artesanales, lo que permite bajar costos.

La esponja cargada con 70 mg de medroxiprogesterona acetato, se inserta en el canal vaginal por 14 días en la temporada de anestro y 12 días en la de empadre. Al final de este tiempo se saca la esponja y se inyectan FSH y L H (Foligón), el estro se presenta desde el inicio del siguiente día y puede durar de 20 a 32 horas, El autor utiliza un antagonista opiode como la naloxona o la naltrexona, que tienen la función de antagonizar los receptores micro endorfinérgicos en el hipotálamo, liberando la GnRH y permitiendo una mejor presentación del estro, y aumento en su duración.

La progesterona también ha sido utilizada para retardar el estro posparto, y la ovulación por unos cuantos días en la yegua. Una de las mejores formas de control se obtiene al administrar diariamente 100 mg de progesterona desde el mismo día en que el animal da a luz hasta el décimo día posparto.

También se utiliza como coadyuvante una dosis de 2 mg de 17-beta-estradiol administrada durante los primeros cuatro días siguientes al parto, lo que incrementa la eficacia de la progesterona sobre el control del crecimiento folicular. Cuando se instituye esta terapéutica se produce un retardo de varios días en el celo subsiguiente al parto, y se logra una concepción de 70%. Este tratamiento posterior al parto en la yegua tiene el

objetivo de reservar unos días para que el útero involucre y se repare de tal manera que presente un medio más adecuado para recibir al cigoto.

En la vaca los progestágenos ya no se utilizan para provocar el ciclo estrual, ya que en la actualidad se utilizan con más éxito el valerato de estradiol y la prostaglandina F<sub>2</sub>alfa, las cuales provocan la regresión del cuerpo lúteo en unos cuantos días. Se administra el valerato de estradiol en dosis de 5 mg durante el segundo día de un tratamiento de nueve días con progesterona; así se produce una buena sincronización del estro con una fecundidad adecuada. También se muestra gran eficacia y se predicen con bastante precisión mediante el uso de prostaglandinas, lo cual se estudia en el capítulo referente a ellas.

### **OTROS USOS TERAPEUTICOS DE LOS PROGESTAGENOS**

Estas hormonas han sido utilizadas como coadyuvante en el tratamiento de la dermatitis miliar de los gatos, empleando el acetato de megestrol en dosis de 5 mg, una o dos veces a la semana.

Sin embargo, esta terapéutica provoca pió metra en hembras intactas.

Se ha observado que la dermatitis miliar se presenta preferentemente en hembras o machos castrados.

Los progestágenos también han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la hipertrofia de la próstata en el perro, para lo cual se utiliza el acetato de delmadinone en dosis de 1.5 a 5 mg/kg. Los tumores que se encuentran cerca o alrededor del ano también han sido tratados con acetato de delmadinone, siempre y cuando han sido benignos y no existan áreas de necrosis en el lugar afectado.

También se observa que los progestágenos ayudan a tratar a aquellos perros que tienen problemas de displasia de la cadera.<sup>4,27</sup>

### **CONTROL DEL COMPORTAMIENTO ANORMAL**

Los medicamentos progestacionales, como el acetato de delmadinone en dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg han sido utilizados para suprimir el comportamiento sexual normal indeseable, la motivación hipersexual, o el comportamiento sexual excesivo del perro macho. En estos casos se aplica una inyección subcutánea que produce efectos terapéuticos duraderos hasta por tres o cuatro meses. Se recuerda que la inyección se aplica en áreas libres de pelo para evitar la caída de éste. La supresión permanente de la actividad reproductora no causa efectos detrimentes posteriores.

El acetato de delmadinone también se usa en dosis de 2 mg/kg para controlar los comportamientos agresivos y nerviosos de los perros. Entre los cuales pueden contarse infecciones en la piel y prurito.

Se tienen datos de que los compuestos progestacionales también han sido útiles para controlar las convulsiones epileptiformes, para lo cual se recomienda el acetato de delmadinone en dosis de 1.0 a 1.5 mg/kg, mediante tratamiento a intervalos de dos a cuatro semanas. Sin embargo los estudios correspondientes a este último punto terapéutico se deben ampliar clínicamente para asegurar su correcto uso.

La terapéutica con progestágenos para suprimir comportamientos anormales por una inhibición en la síntesis o liberación de la hormona estimulante de las células intersticiales en el macho provoca disminución en la producción de testosterona. El efecto narcótico

que poseen los medicamentos progestacionales sobre el sistema nervioso central sería de gran importancia para controlar los síndromes nerviosos. Esta es otra aplicación terapéutica digna de estudio. He aquí los efectos colaterales asociados con el uso de los progestágenos en el perro: polidipsia, poliuria, polifagia, así como cierto grado de mareo, síntomas acerca de los cuales se debe informar a los dueños.<sup>1,2,8,11,23</sup>

### **ACETATO DE MELENGESTROL (MGA)**

Progestágeno esterooidal sintético que se usa como supresor del estrógeno en bovinos, produce un estado hiperestrógeno en el ovario estático

Usado como anabólico y como terapéutico, como anabólico se considera que produce un balance nitrogenado positivo y como terapéutico es un esteroide por su capacidad andrónica.

Este gestágeno sintético está permitido utilizarlo como aditivo promotor del crecimiento en USA y CANADA.

Estimula la síntesis endógena de estradiol ovárico, y sus efectos andrónicos colaterales son negligibles porque se une poco al receptor andrónico, pero MGA tiene una afinidad amplia por los receptores progestagénicos.

Tienen una bioactividad oral de 10 a 100 veces mayor que la de otros  $17\alpha$  acetil gestágenos, y cuando se administra por vía parenteral su actividad es hasta 125 veces mayor que la progesterona.

Una dosis de 0.5 mg de MGA por día por becerro produce niveles sanguíneos de 30 a 40 pg/mL suficiente para suprimir la retroalimentación negativa estrogénica y la ovulación.

Debido a que existe un desarrollo folicular continuo, el estradiol endógeno se eleva hasta 5 pg/mL plasmáticos lo cual es más suficiente para su efecto anabólico continuo.

Incrementos de 3 a 10 veces en la dosis producen niveles sanguíneos de hasta 100 a 300 pg de MGA/mL con un fuerte efecto sobre la retroalimentación negativa de las gonadotropinas. Esto provoca niveles bajos de estradiol, eventos que muestran que MGA tiene un efecto dosis dependiente observable solo en becerras no preñadas con ovarios íntegros.

Los LMR en bovinos fluctúan 2  $\mu$ g/kg en riñón, 10 mcg/kg en hígado, 18 mcg/kg en grasa y en músculo 1 mcg/kg, adoptados por el Codex alimentarius en 2009. Se recomienda esperar dos días antes del sacrificio para que los LMR se encuentren dentro de límites aceptables.

Progestágeno activo cuando es administrado por vía oral, muestra propiedades antiestrogénicas muy marcadas.

Este progestágeno esteroide por lo general se utiliza en ganado bovino para mejorar la eficiencia de la conversión alimenticia, como promotor de crecimiento y para suprimir el estrógeno en vaquillonas. El rango de dosis aprobado es de 0.25 a 0.50 mg/vaquilla/día administrándolo en el alimento durante la fase de engorda de finalización que usualmente fluctúa entre los 90 a 150 días.

Para prevenir el estrógeno en la perra por periodos cortos (10 a 12 días) porque puede alterar al sistema reproductor. Para que el MGA sea eficaz se administrará en los primeros tres días del proestro, porque no muestra eficacia al ser administrado durante las últimas fases. Si ya existen folículos maduros, no impide los signos de proestro.

La dosis recomendada es de 2 mg/kg. Se prefiere no utilizarlo en perras jóvenes que presentan su primer estro.

En el gato el megestrol retarda el estro si se administra en dosis de 5 mg por día durante tres días. Para mantener a las gatas en anestro se administran de 2.5 a 5.0 mg de megestrol (dosis total), una vez a la semana, por 10 semanas. Si se desea mantener a la gata en anestro prolongado, se continúa la medicación durante el tiempo que se desee. La única inconveniencia es que no se le debe permitir a la gata copular durante los primeros tres a cuatro días después de iniciar la administración de megestrol, porque durante este tiempo es fecunda.

En el ganado bovino de engorda se utiliza combinada con la Monensina lo que permite una inhibición de la presentación de celo en las hembras y un aumento de peso positivo (Fuentes, 2016).

En gallinas se ha usado para inducir la pelecha sin modificar su dieta con resultados satisfactorios en su siguiente producción de huevo. <https://doi.org/10.1093/ps/84.11.1757>

### **MEDROXIPROGESTERONA ACETATO (MAP)**

Derivado de la acetoxiprogesterona administrable por vía oral o parenteral, imita la función de la progesterona de manera eficiente, produce una disminución en la secreción de gonadotrofinas (LH, FSH), y durante el ciclo estral, frena la ovulación inhibiendo el pico secretor de LH

El endometrio del útero deja de formarse para recibir al óvulo.

Dosis altas de MAP pueden ser útiles contra el cáncer mamario, debido a una acción directa o indirecta de su efecto anti estrógeno.

En dosis altas el MAP puede producir efectos parecidos a los corticoides

El MPA no sufre inactivación en el primer paso después de su administración oral, su biodisponibilidad es de 100%, el 88% se conjuga con la albúmina. Su vida media es corta, 2.2 hs y su metabolismo se realiza por reacciones de hidroxilación. Aplicada por vía IM es de 6 a 10 veces más prolongada. En la oveja el 77% se excreta en las heces y cuando administrada por vía vaginal en esponjas su concentración en el organismo es más alta, con persistencia en grasa y niveles bajos en hígado y músculo.

En conejos tiene efectos embriotóxicos.

MAP se usa en esponjas intravaginales cargadas con 60 a 75 mg de MAP para ovejas y cabras. El autor prefiere MAP por su rápida desaparición del sistema orgánico de la oveja y de la cabra; lo que permite más eficiencia en cuanto a la presentación del estro, con la ayuda de FSH y LH inyectadas 24 hs antes de sustraer la esponja. Añadiendo naltrexona 0.5 mg/12 hs continuando hasta las 24 hs después de la extracción de la esponja. Con este procedimiento la presentación del estro es más evidente y duradero con Buena fertilidad y prolificidad.

En estudios de absorción del MAP se observa que la cantidad de MAP que se absorbe por vía vaginal, es del 50%,

### **DÓSIS**

Perros y gatos

1.1-2.2 mg/kg cada 7 días IM.

Problemas de comportamiento: 5 mg por perro una diaria como necesario.

Enfermedad Prostática (perros): 3-5 mg/kg IM o SQ cada 3-4 semanas.

### FLUOROGESTON ACETATO (FGA)

Similar a la progesterona, pero 20 a 25 veces más potente, en esponjas o dispositivos intravaginales para la sincronización de celos, cuando se implantan por 12 a 14 días, y con la aplicación de FSH con LH (eCG), mas el autor aplica 0.5 mg de naltrexona/12 hs/BD/desde 2 días antes de sacar las esponjas. El estro se presenta en 24 a 36 horas con excelentes resultados.

Los CIDR intravaginales usados en la cabra y la oveja, al extraerlos, se reporta que la cantidad remanente en el CIDR es suficiente para reutilizarlo con buenos resultados (Cortes Sorrilla. Comunicación personal).

En el cuadro siguiente podemos observar los dispositivos de liberación de progestégenos en los animales productivos, incluyendo la especie en que se usan y el tipo de progestágeno con el cual se cargan.

#### PROGESTAGENOS EMPLEADOS PARA SINCRONIZACIÓN DE ESTRO BOVINO

Nombre de dispositivo	Forma del dispositivo	Polímero usado	Sitio de aplicación	Progestágeno utilizado	Mg de progestagen
CIDR-B	Y		INTRAVAGINAL	PROGESTERONA	1.90g
PRID	Helicoidal	SILICONA	IDEM		1.55g
CRESTAR		HYDRON	SUBCUTANEO AURICULAR	NORGESTOMET	3 mg
SINCROMATE B		SILICONA	implante		3 mg
ESPONJAS	CILINDRO	POLURETANO	INTRAVAGINAL	FGA	200 mg

#### PROGESTAGENOS EMPLEADOS PARA SINCRONIZACIÓN DE ESTRO OVINO Y CAPRINO

NOMBRE DE DISPOSITIVO	Forma del dispositivo	Polímero usado	Sitio de aplicación	PROGESTÁGENO UTILIZADO	MG DE PROGES
CIDR-S		SILICONA	INTRAVAGINAL	PROGESTERONA	0.465 G
CIDR-G					0.30-0.36
SINCROMATE-B	CILINDRO	SILICONA HYDRON	SUBCÚTANEO AURICULAR	NORGESTOMET	3 MG
ESPONJAS		POLIURETANO	INTRAVAGINAL	ACETATO DE MEDROXI-PROGESTERONA	50-60 MG
				ACETATO DE FLUGESTONA	30-40MG

#### INDUCCIÓN DE ESTRO EN OVEJAS LACTANTES

El efecto de la lactación en los mamíferos obliga a inhibir la presentación del estro y la gestación, acción que permite cuidar a la cría y proveerle de la alimentación que requiere durante el inicio de su vida.

En el bovino el reinicio de los ciclos estrales es bien conocido, pero en los ovinos muchos esfuerzos se han realizado para lograr que la borrega lactante reinicie la presentación de estro durante la lactación y el anestro.

El autor ha logrado establecer un protocolo para inducir estro en ovejas en lactación: Deben tener no menos de 4 semanas lactando.

El día 0 se implantan esponjas intravaginales con 70 mg de MAP y 20 mg de Naltrexona

El día 12 se inician inyecciones de 0.5 mg de Naltrexona cada 12 hs hasta el día de sacar las esponjas.

El día 13 se inyectan 250 UI de eCJ

El día 14 se retiran las esponjas intravaginales y el estro se presenta desde  $\pm$  20 horas.

Se dá monta directa o IA, cada vez que el carnero monta un oveja, esta se retira para que busque otra, procedimiento que se realiza de menos dos veces al día. Si se utiliza IA se puede inseminar cada 12 horas con semen fresco. Si se tiene disponibilidad de la inseminación transcervical, las ovejas se inseminan al presentar estro.

En la época de empadre el autor, sigue el mismo protocolo con el cual la prolificidad y la fertilidad se ven mejoradas.

## ZERANOL

Micoestrógeno sintético no esteroidal que se usa en implantes en bovinos, es metabolizado a  $\beta$ -zearalanol (talaranol) y poco en zearalanone.

Ocupa y bloquea los receptores glucocorticoides que normalmente son ocupados por **glucocorticoides**, sustancias endógenas en los seres vivos con actividad catabólica (de degradación de componentes celulares). De esta forma, el zeranol inhibe el **catabolismo** e induce el **anabolismo**.

Induce un aumento del tamaño de las glándulas tiroideas y de las células secretoras de **ACTH** (hormona adrenocorticotropa). Ambas hormonas desencadenan un aumento de la síntesis proteica y de la masa ósea, ya que favorecen la captación de aminoácidos por el músculo y un balance de nitrógeno positivo.

Actúa en receptores de **testosterona** localizados en el hipotálamo provocando una depleción en los niveles de LH (**hormona luteinizante**) y por lo tanto una reducción del tamaño de los testículos. Esto hace que se afecte la actividad reproductiva.

Se une a receptores citosólicos y nucleares estrogénicos en órganos sensibles a ellos como útero y mamas. Esto desencadena cierta actividad estrogénica. En concreto, se ha visto que es capaz de aumentar el peso uterino y la síntesis proteica a este nivel y que estimula el desarrollo de las glándulas mamarias con una potencia similar al estradiol (hormona estrogénica natural).

Aumenta el peso corporal total, lo que constituye su principal aplicación. Como se puede predecir por su mecanismo de acción estrogénico, los cambios son más notorios en aquellos tejidos más sensibles a estrógenos.<sup>4</sup>

Aumento de peso hepático. Se ha comprobado que puede inducir daño hepático e incluso cáncer de este órgano en el hámster armenio, especie susceptible a este tipo de reacciones.

Cambios en los órganos reproductores y en su función. El zeranol produce alteraciones estrogénicas que pueden desencadenar ciertos efectos adversos. Así, hay estudios que han demostrado que se puede ver disminuida la fertilidad tanto en machos como en hembras y que la exposición en hembras gestantes dio lugar a una reducción de la viabilidad en el feto. Sin embargo, no se han observado defectos congénitos en las crías de estas hembras.

Por norma general, el zeranol se ha utilizado como [anabolizante](#) o promotor del crecimiento en la industria cárnica en Estados Unidos durante los últimos 30 años ya que consigue un aumento de la masa muscular en los bovinos (de cualquier edad, raza o sexo), con aumentos de peso del 10 al 20%.

Sin embargo, desde 1981 está prohibido en la Unión Europea por su potencial riesgo carcinogénico para los humanos, e incluso desde 1989 está prohibida la importación de alimentos de procedencia bovina desde aquellos países que siguieran utilizando zeranol. Esto ha creado una enorme controversia en cuanto a la conveniencia de su uso y a la posibilidad de que existan residuos que afecten a la salud humana.<sup>54</sup>

El zeranol se administra en forma de inyectables o como implante hormonal subcutáneo en la oreja del animal. Estos implantes no se pueden realizar a menos de 40 días del sacrificio del animal. Los pellets individuales se pueden encontrar de 12, 18, o 20 miligramos de zeranol.<sup>4</sup>

En el ganado bovino el implante de zeranol debe consistir de 3 pellets de 12 miligramos cada uno.

En corderos, se administrará un implante consistente en un pellet de 12 miligramos de zeranol.

En novillos se utilizará un implante de zeranol de 72 miligramos (6 pellets de 12 miligramos cada uno).

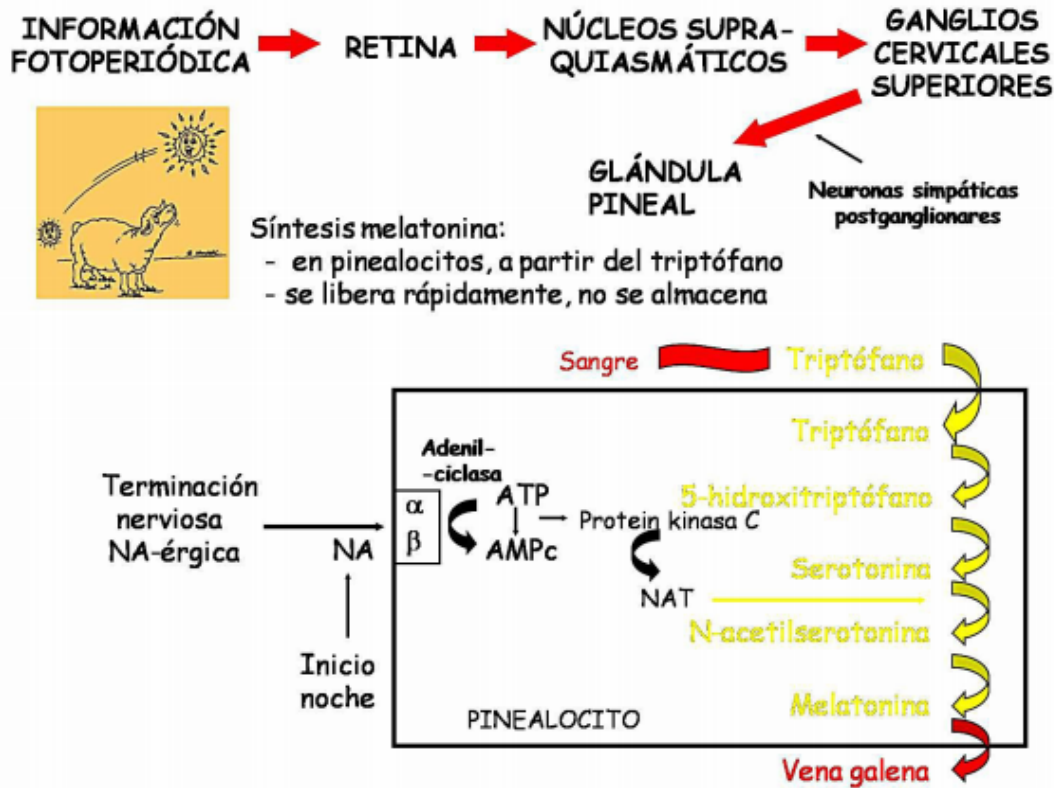
Se le ha combinado con ivermectina para complementar el efecto anabólico con el antiparasitario.

## MELATONINA

Es una indolamina, Participa en la información lumínica ambiental captada por receptores de fotones llamados rodopsina en la retina, transformando la luz en señal nerviosa, a través de una cascada de activación del guanosina monofosfato (GMP), induciendo la apertura de canales catiónicos y la entrada de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^+$ . La señal nerviosa se transmite a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ), a través del tracto retino-hipotalámico. A continuación, se transmite al núcleo paraventricular, dejando el SNC, a través de la médula espinal superior y luego a través del ganglio cervical superior. Durante periodos de oscuridad, la catecolamina noradrenalina (NA) se libera desde el ganglio cervical superior y se adhiere a los receptores beta-adrenérgicos de la membrana de los pinealocitos, que se encuentran en la glándula pineal, y su respuesta sigue un ritmo circadiano. Dentro de los pinealocitos, los receptores activan la enzima adenilciclase y posteriormente esta enzima activa el sistema AMPc, el cual se traduce en la síntesis de

las enzimas N-acetil transferasa (NAT), enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis de la melatonina, e hidroxindol-metiltransferasa (HIOMT). La NAT es la encargada de la N- acetilación y la HIOMT de la O- metilación de la serotonina, y la producción final de melatonina. Las concentraciones de melatonina en el organismo presentan fluctuaciones diarias: concentraciones altas durante la fase de oscuridad y bajas durante la fase lumínica <http://dx.doi.org/10.18271/ria.2017.298>.

A continuación veamos una figura del efecto de la melatonina en ovejas <sup>ovejasAlbecia y Forcada 2010</sup>



En ovejas se usa melatonina en implantes con 18 mg, en la base de la oreja. Treinta días posimplante se celan las ovejas para identificar la que se encuentran en estro. Acción que se repite a los 50 días. El índice de fertilidad es de <90%. En Mexico poco se usa a nivel de campo.

## GONADOTROPINAS NO HIPOFISARIAS



Estas hormonas no son producidas en la adenohipófisis, sino son producidas por las estructuras funcionales características de la preñez. Estas son la gonadotropina coriónica humana y el suero de yegua preñada.

### **GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (HGC)**

Hormona proteínica, cuya estructura química es diferente de la LH, pero funciona en forma similar, si no igual; posee también ligera actividad de FSH.

La HCG se produce en el citotrofoblasto de los vellos coriónicos de la placenta humana. La función que cumple esta hormona parece ser mantener la actividad del cuerpo lúteo al inicio de la preñez; alcanza la máxima concentración a las nueve semanas de edad, y desde ahí inicia una disminución que se prolonga hasta las 16 a 18 semanas de preñez.

En veterinaria provoca ovulación en la vaca que sufre de quistes foliculares.

También se emplea en la terapia de la criptorquidia, siempre y cuando el canal inguinal sea patente y se instituye tempranamente el tratamiento.<sup>3,4,23</sup>

### **DOSIS**

Caballo y vaca: 2 500 U.I. intravenosa, 10 000 U.I. intramuscular.

Ovejas: 400-800 U.I.

Cerdos: 500-1 000 U.I.

Perro: 100-500 U.I.

Gato: 100-200 U.I.

### **SUERO DE YEGUA PREÑADA (PMSG)(eHG) (eCG)**

Esta hormona glucoproteica se produce en las copas endometriales del útero de la yegua preñada. Se empieza a producir a los 40 días de preñez, alcanza un máximo secretor entre los 80 y 90 días, y disminuye su producción a los 140 días. Su efecto gonadotrópico es principalmente de FSH con cierta potencia de LH. En veterinaria estimula la ovulación; para producir una superovulación en hembras donadoras en programas de trasplante de hormonas e inducir el estro en la oveja.

En la vaca se induce el estro con ovulación en dos a cinco días después de su administración subcutánea. Uno de los problemas prácticos que presenta el suero de yegua preñada es la gran variación en la potencia de los preparados comerciales. Se aplica por vías intravenosa o subcutánea.

En ovejas se aplica el eHG al sacar la esponja, por lo general la dosis es de 250 UI hasta 500 UI, con esta acción se asegura la presencia de estro.

Mejora la eficiencia reproductiva aplicada en etapas de posparto temprano. En un estudio reciente, administrada a día 6 posparto permitió reducir en 26 los días abiertos (de 130 a 124).

Aumenta las tasas de *ovulación* y de preñez de vacas no cíclicas.

Usada como parte de los protocolos de *sincronización* para inseminación a tiempo fijo mejora la tasa de concepción en vacas con retraso en la *ovulación* y mejora el desarrollo y la supervivencia embrionaria.

Se puede utilizar en protocolos de *sincronización* para receptoras de embriones mejorando los resultados de la técnica.

Administrada días después de la *ovulación* actúa sobre las células lúteas grandes, lo cual se traduce en un aumento de los niveles de *progesterona* durante la fase lútea tras la

inseminación. Esto se traduce en un mayor bienestar embrionario en caso de quedar gestante el animal, pudiendo reducir las pérdidas embrionarias tempranas.

### **DOSIS**

Yegua y vaca: 1 000 a 2 000 U.I.

Oveja: 100 a 500 unidades con un tratamiento previo con progesterona para lograr un buen porcentaje de estro con ovulación.

Cerda: 200 a 800 U.I.

Perro: 25 a 200 U.I.

Gata: 25 a 100 U.I.

### **HORMONAS PROTEINICAS**

Las más importantes son la FSH y la LH. Son de naturaleza glucoproteica. Se utilizan para problemas de anovulación en los animales domésticos y el hombre.

### **HORMONA FOLICULOESTIMLANTE (FSH)**

La secreción de esta hormona es mediada por la liberación de GnRH hipotalámico. La FSH y la LH se sintetizan en el mismo tipo de célula, las [células gonadotrofas](#), de la [adenohipófisis](#).

Su función consiste en provocar el crecimiento folicular en la hembra. En el macho estimula la espermatogénesis. Hormona luteinizante (LH) o hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH).

Al designar como LH o ICSH a esta hormona se intenta diferenciar el efecto que ejerce sobre el macho del que ejerce sobre la hembra. También es una glucoproteína cuya secreción es modulada a nivel hipotalámico por la GnRH. La LH en la hembra estimula el desarrollo del folículo que va a madurar, y hace ovular al combinar sus efectos con los de la FSH. En el macho, la ICSH ejerce un efecto directo sobre las células de Leydig del testículo y provoca la secreción de testosterona.

La FSH estimula la secreción de [estrógenos](#) y, en menor medida, de [inhibina](#) y otros productos proteicos producidos por las células de la capa granulosa del folículo ovárico y de las células de Sertoli. Además, aumenta el número de receptores de la LH en las células diana, aumentando la sensibilidad de dichas células a la LH.

La secreción de la FSH es regulada por retroalimentación, gracias a la acción de los esteroides sexuales y otras hormonas que llegan a la hipófisis.

### **DOSIS**

La administración de estas hormonas se basa en una concentración estándar de la misma solución. Es decir, deben tener una actividad hormonal equivalente a 5 mg por mililitro.

LH y FSH para bovinos y equinos, 5 ml (25 mg).

LH y FSH para especies menores, 1 a 5 mg.

### **FACTORES DE LIBERACION**

Las hormonas liberadoras hipotalámicas son un conjunto de péptidos y proteínas generados por el hipotálamo que actúan estimulando (y en algunos casos) inhibiendo la liberación de hormonas por parte de la adenohipófisis.

Como sabemos la hipófisis es una glándula endócrina ubicada en la silla turca del esfenoides, en la base del cráneo. Se comunica con el hipotálamo a través del tallo pituitario (la hipófisis también se llama pituitaria). Esta glándula tiene tres partes:

- 1- lóbulo anterior o adenohipófisis
- 2- lóbulo intermedio o pars intermedia
- 3- lóbulo posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis está compuesta por un conjunto de células epiteliales rodeadas por capilares sinusoides y fenestrados a los cuales estas células vuelcan sus secreciones. Las células se clasifican en cinco grupos:

- 1- somatotropas
- 2- mamotropas
- 3- corticotropas
- 5- gonadotropas
- 6- tiotropas.

La adenohipófisis secreta una serie de hormonas trópicas que tienen acción sobre otras glándulas endocrinas:

- 1- ACTH o adenocorticotropina: hormona que tiene acción sobre la corteza suprarrenal
- 2- TSH: hormona estimulante de tiroides o tiotropina: estimulante de tiroides
- 3- Hormona de crecimiento, somatotropina, STH o GH: estimulante directo del crecimiento o de la formación de IGF-1
- 4- Prolactina u hormona luteotrópica: hormona que estimula la producción de leche
- 5- gonadotropinas hipofisarias: hormonas que regulan acciones a nivel de las gónadas. Estas son la LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante)

La pars intermedia, produce la hormona melanocito estimulante.

La neurohipófisis libera a sangre, oxitocina y hormona antidiurética o vasopresina.

Estas hormonas son controladas por factores hipotalámicos:

- 1- Hormona liberadora de corticotropina. CRH
- 2- Hormona liberadora de tiotropina: TRH
- 3- Hormona liberadora de gonadotropinas: GNRH
- 4- Hormonas liberadora de prolactina: PrRH
- 5- Hormona inhibidora de prolactina: PrIH
- 6- hormona liberadora de GH: GHRH
- 7- hormona inhibitoria de GH: GHIH o somastatina
- 8- hormona estimuladora de hormona melanocito estimulante: MSHRH
- 9- hormona inhibitoria de hormona melanocito estimulante: MSHIH

Todas estas hormonas tiene la particularidad de ser hidrosolubles, de estructura polipeptídica y actuar sobre las células blanco a través de receptores de 7 dominios transmembrana, generalmente asociados a proteínas Gs, fosfolipasa C y fosfolipasa A si son hormonas estimulatorias o ligados a proteínas Gi si son hormonas inhibitorias.

Estos péptidos hipotalámicos representan uno de los avances terapéuticos más modernos. En la actualidad se ha recurrido al uso de análogos sintéticos capaces de resistir con más firmeza los procesos de biotransformación que los inactiva rápidamente. En medicina veterinaria adquieren importancia los factores de liberación relacionados con

la reproducción. Estos son el LH-RH y el FSH-Rh. En esta obra se hará referencia a ambos como GnRH.

Su objetivo funcional consiste en provocar la liberación de FSH y LH de la hipófisis y promover o estimular la actividad sintética de los gonadotrofos. Asimismo se ha observado la posibilidad de que intervengan en la expresión del comportamiento sexual en conjunto con los estrógenos y la progesterona en la hembra y la testosterona en el macho.

Se tienen informes de que los análogos de LH-RH poseen un efecto que altera la fecundidad, lo cual se relaciona con una hipersecreción de LH, lo cual aun después de la nidación provoca lúteo lisis funcional o inhibe la secreción de progesterona, lo que a su vez estimula la posibilidad de usarlos como anticonceptivos para antes o después del coito.<sup>4,7,9,28</sup>

### **GnRH USOS**

Producida en el núcleo arcuato del hipotálamo por un grupo de 700 a 1000 neuronas que liberan la hormona en forma pulsátil a la circulación portal de la hipófisis. Las neuronas noradrenérgicas lo estimulan, mientras que las opioideas y dopaminérgicas lo inhiben. Con ellos se determina diagnósticamente la reserva hipofisiaria de LH y FSH, y en combinación con clomifene se efectúa un diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipotalámico o hipofisario.

Sirve para tratar los quistes ováricos de la vaca cuando no entra en estro después del uso de PGF2 $\alpha$ . También se indica en la inducción de la ovulación de las diferentes especies domésticas, así como para tratar la oligospermia y la criptorquidia.

Es importante hacer notar que si se administra GnRH en forma pulsátil y con frecuencia fisiológica de 1 pulso/hora, se obtiene la liberación también pulsátil de las gonadotrofinas. Sin embargo, si se aumenta la frecuencia de los pulsos a 2 pulsos/hora, se observa inicialmente una estimulación del gonadotropo, denominado "efecto flare-up" seguido de refractariedad del gonadotropo, con inhibición hipofisaria o "downregulation" y supresión de liberación de gonadotrofinas.

Información importante para su uso en animales productivos, debido a que la administración excesiva de GnRH puede provocar una disminución de los receptores (down regulation) lo cual hace por demás inútil su uso.

La vida media de la GnRH natural es de pocos minutos y la de los análogos es entre 10 a 24 hs. Se han desarrollado análogos de depósito, cuyo efecto de down regulation es de 30 días. Estos análogos de larga acción tiene formulaciones con liberación controlada en forma de implantes o suspensiones de micropartículas, en ambos casos de un polímero biodegradable (ácido polihidroxibutírico o polilácido/glicólido). Los de vida media entre 8-10 hs se utilizan en forma de spray nasal 3 veces por día. Circulan en sangre con la misma estructura peptídica en el 95% de las concentraciones. Se excretan por orina principalmente y una fracción menor por la bilis. Si el péptido intacto llega al duodeno, es inactivado por la acción de la quimiotripsina y eliminado por las heces

**MECANISMO DE ACCIÓN** Después de la unión a su receptor específico en el gonadotropo, la GnRH activa fosfolipasas, calmodulina y la proteinquinasa C para producir y liberar gonadotrofinas. La GnRH también regula el número de receptores y la respuesta del gonadotropo. La exposición continua a GnRH produce movilización de los receptores de membrana hacia el núcleo, permaneciendo más tiempo internalizados, por

lo que estos receptores decrecen en número. La pérdida de receptores de membrana explica esa refractariedad del gonadotropo en la downregulation. Respuesta que debe tenerse en mente para no sobredosificar con GnRH.

### **DOSIS**

varía según el análogo utilizado.

Buserelina (conceptual) 4 mg/ml

Equinos: 5-10 ml.

Vaca: 5-10 ml.

Cistorelin

Gonadoliberina

### **ANALOGOS INHIBITORIOS LA GnRH**

Se idearon estos compuestos a partir del conocimiento estructural del LH-RH. Este último se sometió a modificaciones químicas con el fin de eliminar de él la capacidad biológica y dejarle sólo su capacidad de unirse a los sitios receptores para LH-RH, pero sin activarlos, y provocar así una disminución en la secreción de LH o de FSH.

De esta manipulación biológica nacieron los siguientes análogos {D-Phe,D-Phe)-LH-Rh y (D-Phe,D-Leu)}-LH-RH. El primero inhibe la secreción de FSH y de LH durante seis a ocho horas después de su administración; a la fecha se ha logrado producir el (D-Phe,D-Trp,D-Phe)-LH-RH, que es el más poderoso, con capacidad de suprimir la liberación de FSH y de LH en el hombre. Sin duda, estos servirán en el futuro para el control natal.

Después del GnRH se sintetizaron los siguientes análogos:

GnRH pGlu- His- Trp- Ser- Tyr- Gly- Leu- Arg- Pro- Gly-NH<sub>2</sub>

Leuprolide pGlu- His- Trp- Ser- Tyr- D.Leu- Leu- Arg- Pro- NH<sub>2</sub>Et

Buserelin pGlu- His- Trp- Ser- Tyr- D.Ser- Leu- Arg- Pro- NH<sub>2</sub>Et

Nafarelin pGlu- His- Trp- Ser- Tyr- D<sub>2</sub>Nal- Leu- Arg- Pro- Gly-NH<sub>2</sub>

Goserelin pGlu- His- Trp- Ser- Tyr- D.Ser- Leu- Arg- Pro-AzaGlyNH<sub>2</sub>

Decapeptyl pGlu- His- Trp- Ser- Tyr- DTrp- Leu- Arg- Pro-GlyNH<sub>2</sub>

### **CONTROL DE LA REPRODUCCION EN LOS ANIMALES DE COMPAÑÍA**

El humano se ha multiplicado en proporción tal que se prevé la posibilidad de que consuma con mayor rapidez los alimentos que aquella con la que los produce, de tal manera que lleguen a ser verdaderamente insuficientes para mantener en equilibrio su organización social. Esto hasta la fecha ha sido una preocupación mundial, y se sabe de países en los cuales la desnutrición es o representa un problema incipiente. A pesar de esta problemática alimentaria, palpable en los países del Tercer Mundo, los animales de compañía como el perro y el gato están incrementando su número en proporciones que pueden llegar a constituir una notable competencia por el alimento con el hombre.

El aumento desmedido de la población canina y felina es promovida por el mismo hombre. Esto se debe a cambios en los patrones de uso de la tierra, la forma creciente de vida suburbana, mayores posibilidades de tiempo libre y de recreo, así como mayor protección de los derechos civiles y el sentimiento proteccionista de la gente hacia los animales callejeros. A lo anterior se añade la proliferación de animales callejeros a nivel ciudadano. Los perros callejeros de las grandes ciudades desechan más de 10 toneladas

de excremento y más de 3 500 litros de orina por día. A pesar de todos estos alarmantes datos, a los cuales se les puede añadir los de una inflación económica antisocial y desempleo creciente entre las diferentes sociedades, el número de perros y gatos sigue creciendo.

Pocos miembros de la sociedad perciben esta problemática y no han tomado medidas adecuadas para resolverla, medidas que el público desapruueba o que no puede costear. En vista de lo anterior, sólo resta proponer varias medidas que serían útiles para resolver o aminorar esta problemática social:

- a) Control permanente de la fecundidad del macho.
- b) Control permanente de la fecundidad de la hembra, utilizando medicamentos u otras medidas de control biológico no quirúrgico.
- c) Desarrollar medicamentos abortivos eficientes.

En este caso el veterinario se encargará de estudiar las posibilidades farmacológicas útiles en el control de la reproducción del perro y el gato.

Entre los medicamentos más usados se mencionan los siguientes: progesterona, progesterona repositoria, acetato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de norestisterona, metilestrenolona, delmadinone, clormadinone, testosterona mibolerona, etanoxitriphenol, malucidin, proligestona, prostaglandina F<sub>2α</sub> y prostaglandina F<sub>1α</sub>.

Estos medicamentos suprimen el estro y la ovulación. Algunos como las prostaglandinas ejercen su acción sobre el cuerpo lúteo y la motilidad uterina.<sup>4,23,28</sup>

### **PROLIGESTONA** (14- $\alpha$ -17- $\alpha$ -propilidina dioxiprogesterona)

Progestágeno que se administra por vía subcutánea en suspensión acuosa al 10%. El sitio de inyección preferido se localiza por detrás de la escápula en zonas dérmicas desprovistas de piel. La dosis varía entre 6 a 50 mg/kg. Cuando se medican las perras en el proestro, la desaparición de los signos estruales ocurre en dos a cinco días en 95% de las perras medicadas. El complejo hiperplasia quística y piometra tiene pocas probabilidades de incidencia. El retorno al estro es variable pero puede hacerse presente entre nueve y 12 meses después de la inyección con proligestona.

Este medicamento se administra en cualquier momento del ciclo estrual para prevenir o suprimir el siguiente estro. Con la inyección trimestral se mantiene al animal en anestro continuo.

Si la perra es medicada en el proestro se evita la cópula por la posibilidad de preñez.

Algunas perras no son sensibles al medicamento y presentan estro.

Para obtener mejores resultados, medíquese en anestro; evítense las combinaciones con otros progestágenos.

### **MIBOLERONA**

Esteroides anabólicos sintéticos que evitan el estro en el gato después de la administración oral diaria de 50 mcg. Se mantiene la supresión del estro tanto tiempo como dure la terapia. Al suprimir la medicación se restablece totalmente la capacidad reproductiva a la normal previa. Es posible que esta medicación produzca una ligera masculinización que consiste en un engrosamiento de la dermis cervical e hipertrofia del clítoris.

En el perro, la dosis terapéutica eficaz es de 30 mcg/10-15 Kg. por día, por tanto tiempo como se desee. Se reduce la dosis a 25 mcg por día si se busca la supresión del estro

por corto tiempo. Entre los posibles cambios observables se detecta hipertrofia del clítoris.

### **ACETATO DE MELENGESTROL (MGA)**

Usado como anabólico y como terapéutico, como anabólico se considera que produce un balance nitrogenado positivo y como terapéutico es un esteroide por su capacidad andrónica.

Este gestageno está permitido su uso como aditivo promotor del crecimiento en USA y CANADA.

Estimula la síntesis endógena de oestradiol ovárico, y sus efectos andrónicos colaterales son negligibles porque se une poco al receptor andrónico, pero MGA tiene una afinidad amplia por los receptores progestagénicos.

Tienen una bioactividad oral de 10 a 100 veces mayor que la de otros  $17\alpha$  acetil gestágenos, y cuando se administra por vía parenteral su actividad es hasta 125 veces mayor que la progesterona.

Una dosis de 0.5 mg de MGA por día por becerra produce niveles sanguíneos de 30 a 40 pg/mL suficiente para suprimir la retroalimentación negativa estrogénica y la ovulación. Debido a que existe un desarrollo folicular continuo, el estradio endógeno se eleva hasta 5 pg/mL plasmáticos lo cual es más suficiente para su efecto anabólico continuo.

Incrementos de 3 a 10 veces en la dosis producen niveles sanguíneos de hasta 100 a 300 pg de MGA/mL con un fuerte efecto sobre la retroalimentación negativa de las gonadotropinas. Esto provoca niveles bajos de estradiol, eventos que muestran que MGA tiene un efecto dosis dependiente observable solo en becerras no preñadas con ovarios íntegros.

Los LMR en bovinos fluctúan 2  $\mu$ g/kg en riñón, 10 mcg/kg en hígado, 18 mcg/kg en grasa y en músculo 1 mcg/kg, adoptados por el *Codex alimentarius* en 2009. Se recomienda esperar dos días antes del sacrificio para que los LMR se encuentren dentro de límites aceptables.

Progestágeno activo cuando es administrado por vía oral, muestra propiedades antiestrogénicas muy marcadas. Se usa para prevenir el estro en la perra por periodos cortos (10 a 12 días) porque puede alterar al sistema reproductor. Para que el MGA sea eficaz se administrará en los primeros tres días del proestro, porque no muestra eficacia al ser administrado durante las últimas fases. Si ya existen folículos maduros, no impide los signos de proestro.

La dosis recomendada es de 2 mg/kg. Se prefiere no utilizarlo en perras jóvenes que presentan su primer estro.

En el gato el megestrol retarda el estro si se administra en dosis de 5 mg por día durante tres días. Para mantener a las gatas en anestro se administran de 2.5 a 5.0 mg de megestrol (dosis total), una vez a la semana, por 10 semanas. Si se desea mantener a la gata en anestro prolongado, se continúa la medicación durante el tiempo que se desee. La única inconveniencia es que no se le debe permitir a la gata copular durante los primeros tres a cuatro días después de iniciar la administración de megestrol, porque durante este tiempo es fecunda.

### **ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MPA)**

Progestágeno utilizando en el perro y en el gato para suprimir el estro, aunque en aquel provoca una serie de trastornos reproductivos los cuales hacen que no sea recomendable. En la gata se administra MPA en dosis diarias de 5 mg por vía oral. A las 24 horas la gata se aquieta y rehuye la monta. Se continúa la dosificación hasta acumular un total de 25 mg de MPA.

Si se prefiere se utiliza la vía intramuscular con dosis de 25 a 100 mg de MPA, lo que permite ejercer un efecto hasta por seis semanas. El estro se vuelve a presentar en dos a cuatro meses.

### **ACETATO DE DELMADINONA (DMA)**

Progestágeno muy activo cuando se administra por vía oral o parenteral. Posee efectos antiestrogénicos y antiandrogénicos. Su nombre químico es 6-cloro-6-deshidroxiacetoxi-progesterona.

En la perra se logra la prevención del estro con sólo aplicar DMA por lo menos tres meses después del último estro. La dosis total utilizada es de 5-10 mg vía oral una vez por semana, o por vía subcutánea 10-30 mg cada cuatro meses.

Para suprimir o acortar el estro con el fin de controlar los signos clínicos y el comportamiento indeseable se utilizan dosis de 20 a 50 mg vía oral, diario por seis días. Para evitar la concepción cuando se produjo la cópula antes de que el medicamento hubiera ejercido su efecto, se añade a la medicación 1 mg de estriol por vía subcutánea. El mismo resultado se logra al administrar 25 a 50 mg/vía subcutánea; son suficientes dos a tres aplicaciones cada 24 horas. Con estas dosis disminuye el efecto de atracción por el macho y cesa la descarga vaginal.

Para abolir la pseudo ciosis o el comportamiento que provoca este síndrome se administran dosis de 10 a 20 mg per os de DMA diario durante seis días. Esta medicación suprime la galactorrea y el comportamiento maternal. Se logra el mismo resultado con 25 a 50 mg de DMA por vía subcutánea con dos aplicaciones a intervalo de 24 horas.

En el control sexual y del comportamiento sexual indeseables del perro se usa en dosis de 10 a 30 mg por vía oral, diariamente por siete a 14 días, con lo cual se suprimen las eyaculaciones espontáneas, vagancia, onanismo y tendencia a montar continuamente. Esta medicación también se aplica por vía subcutánea con dosis de 50 a 125 mg, una o dos aplicaciones. El comportamiento normal se restablece en tres a 12 meses.

En la gata se suprime el estro con dosis total oral de 1.0 a 2.5 mg una vez a la semana por todo el tiempo que se desee. Se puede dar una inyección por vía subcutánea de 10 a 20 mg, dos veces al año.

También en la gata se suprime el estro con sólo administrar diariamente, por seis días seguidos, dosis subcutáneas de 10 a 25 mg, con intervalos de 24 horas. Esta medicación controla los signos de estro y disminuye la atracción por los machos en uno o dos días.

En el gato se controla el comportamiento sexual indeseable con dosis oral de 1 a 5 mg, administrada diariamente por siete a 14 días. La inyección subcutánea (50-100 mg) también controla la vagancia y la eyección de orina para marcar su territorio. Se debe reiniciar la medicación cuando reaparezcan los signos.<sup>21,23,28</sup>

### **CAUSAS FUNCIONALES DE INFERTILIDAD EN VACAS** DOI: 10.4172/2375-4508.1000203



Entre las causas funcionales más comunes de infertilidad en vacas se mencionan las siguientes:

- 1.- Estro no detectado (estro silencioso)
- 2.- Anestro
- 3.- Defectos ovulatorios
- 4.- Persistencia del cuerpo luteo
- 5.- Ovarios císticos
- 6.- Deficiencia lútea
- 7.,. Repetidora (metritis)

### **OVARIOS CÍSTICOS**

Presencia de un quiste folicular

Se utiliza hCG en dosis de 3000 a 4500 UI

GnRH en dosis de 100 a 250 µg y en casos de luteinización en dosis de 100 a 250 µg de GnRH y para promover la ovulación 0.5 µg.

Cuando se aplica el GnRH el 80% o más de las vacas presentan celo dentro de los 18 a 24 días después.

En casos de quistes lúteos se añade progesterona en dosis de 100mg IM 3 veces/48 hs y PGF2α o sus análogos en dosis de 25 mg

En problemas de anestro se puede usar PMSG en dosis de 3000 a 4500 UI, con el objetivo de inducir el crecimiento folicular y la ovulación, seguido de una aplicación de GnRH en dosis de 0.5 mg para estimular la liberación de LH. En vacas amamantando se administra una segunda dosis 10 días después., con la finalidad de complementar el aumento de progesterona para iniciar un ciclo normal.

En estros poco evidentes o silenciosos se puede utilizar PGF2α. Si se detecta un CL maduro, se administra una dosis de PGF2α para promover la secreción de LH, si el CL no está maduro o bien definido, se administran dos dosis de PGF2α para madurar el CL y promover una segunda oleada de progesterona. Se considera que el GnRH es el mejor tratamiento para problemas de ovulación y mejorar el índice de preñez del hato, porque el GnRH incrementa los niveles de FSH y de LH.

En los casos de requerir de lavado uterinos se complementan con PGF2α, dejando los antibióticos como una elección secundaria en el caso de vacas repetidoras. Y la administración de GnRH como opción, puede aumentar el índice de concepciones en vacas repetidoras.

El autor en estos casos ha complementado los tratamientos con la aplicación de naltrexona 10 mg/12hs/3 días. Con resultados de consideración para aumentar el índice de fertilidad y prolificidad.

### **ENDORFINAS Y SUS ANTAGONISTAS**

El término endorfina se deriva de la palabra endo = interna ( ἔνδον / Griego: éndon, **endógenos**, ἐνδογενής) y morfina = parecido a la morfina, su nombre fue parte de los estudios realizados sobre la droga adicción al opio y sus derivados.

Son neuropeptidos y hormonas opioides endógenas presentes en humanos y animales, Se producen y almacenan en la glándula pituitaria y se clasifican de acuerdo a sus efectos farmacológicos en

$\alpha$ -endorphin,  
 $\beta$ -endorphin, y  
 $\gamma$ -endorphin.

En diferentes proporciones, de acuerdo a la dosis, todas se conjugan con los receptores  $\mu$ -opioides

Nombre	Secuencia química
$\alpha$ -endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-OH
$\beta$ -endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
$\gamma$ -endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-OH

Las endorfinas se producen en la glándula pituitaria y tienen como precursor común a la proopiomelanocortina (POMC).

Se liberan como respuesta al dolor y al estrés, para actuar en el Sistema Nervioso Central y en el sistema periférico (SP). En el SP la  $\beta$ -endorfina es la endorfina primaria liberada por la pituitaria. Cuando la  $\beta$ -endorfina se une a los receptores  $\mu$ -hipotalámicos, inhibe las señales de dolor bloqueando la sustancia P. También inhibe al GABA, neurotransmisor relacionado con el sentimiento de placer.

La endorfina se libera como respuesta al ejercicio extremo.

<https://doi.org/10.1073/pnas.96.4.1722>

La  $\beta$ -endorfina a nivel hipotalámico bloquea la liberación de GnRH, efecto que en los animales produce un estado de infertilidad. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.4.1722>

La desnutrición en los animales domésticos, sabido es que inhibe la reproducción.

Los primeros trabajos utilizando antagonistas opioides y relacionándolos con la liberación de LH, fueron muy importantes, pero las dosis que utilizaron eran en extremo exageradas. Utilizaban naloxona a razón de 1 mg/kg o más, pero la respuesta de estos experimentos agudos permitieron dilucidar el cómo se inhibía y se estimulaba la liberación de GnRH. Pero en estos experimentos nunca reportan cambios de comportamiento sexual, y en la actualidad los que experimentan en este campo utilizan dosis muy elevadas de antagonistas opioides sin encontrar resultados que beneficien la conducta sexual, la fertilidad o la prolificidad de los animales productivos.

Lo que sí es importante es que definieron la función de la  $\beta$ -endorfina, como inhibidora de la liberación de GnRH al estimular los receptores  $\mu$ -endorfinérgicos en el hipotálamo <sup>DOI:</sup> [10.1073/pnas.96.4.1722](https://doi.org/10.1073/pnas.96.4.1722).

En numerosos proyectos de investigación se ha observado que los antagonistas opioides como la naloxona y la naltrexona; incrementan los pulsos de LHRH aumentándolos en

frecuente y amplitud, lo que causa un incremento en los niveles de testosterona, como lo ha comprobado el autor en carneros, cabros y conejos; en los cuales la administración de dosis bajas de naloxona producen incrementos de la testosterona y de la libido. La respuesta no es inmediata, las dosis se administran cada 12hs/15 días. Hasta el final de la primera semana de tratamiento. los niveles andrójénicos empiezan a elevarse logrando máximos al final de la segunda semana de medicación.

En vacas con quistes foliculares también se observó que la administración intermitente de naloxona o naltrexona resuelve esta infertilidad.

En conejas se observa que dosis de 0.5 mg cada 12 horas por 6 días aumenta la prolificidad y la fertilidad, además de que las conejas presentan actitudes maternas que en beneficio de los gazapos, permite mayor número al destete y con mayor peso.

En ovejas con fases lúteas cortas se observó que la naloxona en dosis baja (0.5 mg/12hs/6 días) las fases lúteas continuaron su secuencia normal.

---

El grupo líder en Italia P.Minoia (RIP) encuentra el uso de la naloxona útil en la problemática de la cetosis bovina doi:10.3168/jds.2007-0838.

Este grupo con el cual el autor ha compartido experiencias en el uso de antagonistas opioides también menciona que en los casos de cólicos de caballos, se liberan grandes cantidades de  $\beta$ -endorfina, lo que produce una disminución de la motilidad del intestino, y la administración de naloxona revierte el estado de inmovilidad gastrointestinal.

Se debe tener en cuenta que en el manejo de los animales domésticos, cualquier estado de maltrato, nutricional o ambiental puede producir infertilidad.

El autor, en función de los resultados obtenidos administrando dosis bajas de antagonistas opioides (naloxona, Naltrexona) considera posible postular que para que el SNC permita la expresión de cambios de comportamiento sexual, requiere de tiempo para adecuar cambios provocados por la administración intermitente de pequeñas dosis de antagonistas opioides, las que permiten ejercer su efecto a nivel hipotalámico y facilitar la expresión sexual y los cambios endócrinos necesarios para aumentar su prolificidad y fertilidad. Es posible inclusive utilizar antagonistas opioides en dosis bajas para resolver problemas endócrinos en el hombre y los animales.

Lo anterior explica el porqué los muchos experimentos con dosis de 1 mg/kg de antagonistas opioides, relacionados con la fisiología de la reproducción no dan los resultados esperados.

Lo anterior se fundamenta con los resultados de terapias con antiopioideos realizados por el grupo italiano encabezado por el Dr. Minoia (QEPD) de los cuales haremos un listado breve:

Primero se debe mencionar que los organismos animales, en estados de estrés, liberan grandes cantidades de endorfinas, las que actúan en todo el organismo, causando efectos no favorables para los pacientes, como el caso de los caballos con cólico, en los cuales el exceso de endorfinas provoca una parálisis del GI.

En vacas con fiebre de leche (30 vacas) fueron medicadas con 5 mg de naloxona, complementada con calcio, tripsina y quimotripsina, dando como resultado una recuperación de todos los animales tratados

En vacas con fiebre de leche y meteorismo, la terapéutica usada fue de 5 mg de naloxona añadida al calcio, el bovino con meteorismo marcado presentó una mejoría, recuperando el reflejo de eructación expulsando el exceso de gas ruminal.

En el caso de perros afectados con parvovirus, el autor siguiendo las recomendaciones de los investigadores italianos, utilizó 5 a 10 IV (según el tamaño) mL de nanopartículas de titanio embebidas con extractos cítricos; y además fueron medicados con 0.5 – 1 mg de naloxona dosis total, calcio gluconato 0.5 g, vitamina C 500 a 1000 mg, y vitamina K 1 g. Cuando posible 10 a 20 mL IM de sangre de perros adultos preferentemente callejeros (tienen mucha inmunidad pasiva). Tratamiento que cuando la terapia se inicia en forma temprana los resultados son satisfactorios tanto para el dueño del paciente como para el MVZ.

En vacas (n= 10) con mastitis parenquimatosa afectada por colibacilos fueron medicadas con naloxona HCl 0.5 mg/100kg, además de gluconato de calcio 50 g y proteasa. La administración de antibióticos es una acción obligada en estos casos las sulfas fueron la elección. El resultado fue rápido, los pacientes se recuperaron poco después de la primera administración de esta terapia, la terapia se prolongó por 2 a 3 días después con un resultado satisfactorio.

En perros con moquillos (n = 8) los investigadores italianos, administraron 0.5 – 1 mg naloxona por una semana, ayudándose de vitamina C, calcio, Vitaminas del complejo B por una semana. La administración de antibióticos obligada.

El autor en estos casos de moquillo canino utiliza la terapia recomendada por estos investigadores, pero además la complementa con 10 a 20 cc de sangre de perros adultos preferiblemente callejeros, con resultados muy satisfactorios, incluyendo perros de su propiedad. La recuperación de los animales fue adecuada en 3 a 8 días después de iniciada la terapia

#### Effect of naloxone administration on healing process

The oral administration of naloxone to a clinically healthy 52 years old subject, appendicectomized 6 months before, affected by liponecrosis in the healing phase, induced a localized itching within 2-3 hours from the drug administration, at the laparotomy seat. In the following days, the healing process induced the formation of a small fistula from which some non-reabsorbed suture residues were eliminated. It is presumed that endorphins were responsible of the block of the healing process.

En caballos sufriendo de cólico (n = 11) fueron medicados con calcio y 1 – 2 mg/100 kg, permite una recuperación rápida, esto debido a que la liberación de endorfinas en estado de cólico es muy fuerte, lo que promueve una falla en los procesos peristálticos y movimientos normales del GI equino. La naloxona actúa inhibiendo la acción de las endorfinas en el GI. Por lo general los animales inician su recuperación en 30 – 40 minutos después de la medicación, la micción y la defecación se restablece pronto

El autor ha utilizado dosis bajas de naltrexona en la terapia de los quistes foliculares de vacas lecheras con resultados superiores a los promovidos por GnRH u otras hormonas.



## LITERATURA CITADA

- 1.- Albert, J.L. and Sondheimer, S.L.: Male Sex Hormones and Anabolic Steroids. In: Basic Pharmacology in Medicine. Edited by: Dipalma, R.J. and DiGregorio, G.J. pp. 528-534. 3th. ed. Ed. McGraw-Hill. N.Y., 1990.
- 2.- Bartosik, B.D.: Female Sex Hormones, Oral Contraceptives and Fertility Agents. In: Basic Pharmacology in Medicine. Edited by: Dipalma, R.J. and DiGregorio, G.J. pp. 509-527. 3th. ed. Ed. McGraw-Hill. N.Y., 1990.
- 3.- Best y Taylor: Sistemas de Control Endócrino. In: Bases fisiológicas de la Práctica Médica. pp. 977-1164. 10a. ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1992.
- 4.- Bowman, W.C. y Rand, M.J.: Sistema Reprodutor y Drogas que lo afectan. En: Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. pp. 2a. ed. Ed. Interamericana. México, 1984.
- 5.- Brobeck, J.R.: Sistemas de Control Endócrino. In: Bases fisiológicas de la práctica médica. pp. 977-1164. 10a. ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1982.
- 6.- Burns, W.T. and Carlson, E.H.: Endocrinology. In: Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease. Edited by: Sodeman, A.W. and Sodeman, M.T. pp. 993-1043. 7a. ed. Ed. W.B. Saunders. USA, 1985.
- 7.- Carola, R., Harley, P.J. and Noback, R.Ch.: Reproduction and Development. In: Human Anatomy & Physiology. pp. 821-856. 1a. ed. Ed. MacGraw-Hill. N.Y., 1990.
- 8.- Dukes, H.H. y Swenson, M.J.: Endocrinología, reproducción y lactación. In: fisiología de los Animales Domésticos Tomo II. pp. 1513-1758. 1a. ed. Colección Ciencia y Técnica Aguilar. México, 1981.
- 9.- Ellis, S.: Farmacología endocrinológica. En: Farmacología. pp. 201-215. Ed. Interamericana. México, 1980.
- 10.- Endocrine and Metabolic Agents. Hormones and Agents Affecting Hormonal Mechanisms. In: Drug Evaluations. pp. 661-826. Philadelphia, 1986.
- 11.- Frandson, R.D.: Endocrinología. In: Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos. pp. 436-444. 4a. ed. Ed. Interamericana. México, 1994.
- 12.- Hafez, E.S.E.: reproducción e Inseminación Artificial en Animales. 4a. ed. Ed. Interamericana. México, 1984.
- 13.- Hudson, R.S.: Diseases of the Reproductive and Urinary Systems. In: Current Veterinary Therapy 2. Edited by: Howard, L.J. pp. 765-818. Ed. W.B. Saunders. USA, 1986.
- 14.- Lamming, G.E.: Scientific report on anabolic agents in animal production. The Veterinary Record: 389-391 (1987).
- 15.- Martin, R.J.: The Endocrine System. In: Small Animal Therapeutics. pp. 205-217. 1a. ed. Ed. Wright. London, 1989.
- 16.- McDonald, E.L.: Endocrine Pharmacology. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Edited by: Meyer, J.L., Booth, H.N. and McDonald, E.L. pp. 597-710. Ed. AMES Iowa State University Press. USA, 1977.
- 17.- Murand, F. and Haynes, C.R.: Adenohypophyseal Hormones and Related Substances. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by: Goodman, G.A., Goodman, L.S. and Gilman, A. pp. 1369-1396. 6a. ed. Ed. Mac Millian. N.Y., 1980.
- 18.- Murand, F. and Haynes, C.R.: Androgens and Anabolic Steroids. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by: Goodman, G.A., Goodman, L.S. and

Gilman, A. pp. 1448-1465. 6a. ed. Ed. Mac Millian. N.Y., 1980.

19.- Murand, F. and Haynes, C.R.: Estrogens and Progestins. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by: Goodman, G.A., Goodman, L.S. and Gilman, A. pp 1420-1447. 6a. ed. Ed. Mac Millian. N.Y., 1980.

20.- Olsen, N.P., Thomas, N.T., Husted, P.W. and Nett, M.T.: Evaluation of Infertility in the Bitch. In: Clinical Signs and Diagnosis in Small Animal Practice. Edited by: Ford, B.R. pp. 631-654. Ed. Churchill Livingstone. N.Y., 1988.

21.- Olson, N.P.: Reproductive Disorders. In: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. Edited by: Kirk, W.R. pp. 1224-1334. 9th ed. Ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 1989.

22.- Pleim, E.T., Brown, J.T., MacLusky, J.N., Etgen, M.A. and Barfield, J.R.: Dilute Estradiol Implants and Progestin Receptor Induction in the Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus: Correlation with Receptive Behavior in Female Rats. The Endocrine Society 124(4): 1807-1812 (1989).

23.- Ricketts, W.S.: Reproduction. In: Current therapy in Equine Medicine. Edited by: Robinson, E.N. pp. 491-578. Ed. W.B. Saunders. USA, 1987.

24.- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P., Dunlop, R.: Endocrine and Reproductive Functions. In: Physiology of Small and Large Animals. pp. 481-632. 1a. ed. Ed. B.C. Decker. Philadelphia, 1991.

25.- Steiner, R.: Cellular Mechanisms in Endocrinology. In: Textbook of Physiology Vol. 2. Edited by: Patton, D.H., Fuchs, F.A., Hille, B., Scher, M.A. and Steiner, R. pp. 1139-1172. 21st. ed. Ed. W.B. Saunders. Philadelphia (1989).

26.- Steiner, R.: Neuroendocrinology. In: Textbook of Physiology Vol. 2. Edited by: Patton, D.H., Fuchs, F.A., Hille, B., Scher, M.A. and Steiner, R. pp. 1173-1262. 21st. ed. Ed. W.B. Saunders. Philadelphia (1989).

27.- Steiner, R.: Reproduction. In: Textbook of Physiology Vol. 2. Edited by: Patton, D.H., Fuchs, F.A., Hille, B., Scher, M.A. and Steiner, R. pp. 1263-1422. 21st. ed. Ed. W.B. Saunders. Philadelphia (1989).

28.- Upson, D.W.: Gonadotropins and Gonadal Hormones. In: Handbook of Clinical Veterinary Pharmacology. pp. 279-300. 2nd. ed. Veterinary Medicine Pub. USA, 1985.

29.- Van Camp, D.S.: Infertility in the Stud Dog. In: Clinical Signs and Diagnosis in Small Animal Practice. Edited by: Ford, B.R. pp. 655-672. Ed. Churchill Livingstone. N.Y., 1988.

30.- Vander, A.J., Sherman, J.H. and Luciano, S.D.: Hormonal Control Mechanisms. In: Human Physiology. pp. 255-282. 1a. ed. Ed. McGraw-Hill. N.Y., 1990.

31.- Vander, A.J., Sherman, J.H. and Luciano, S.D.: Reproduction. In: Human Physiology. pp. 601-652. 1a. ed. Ed. McGraw-Hill. N.Y., 1990.

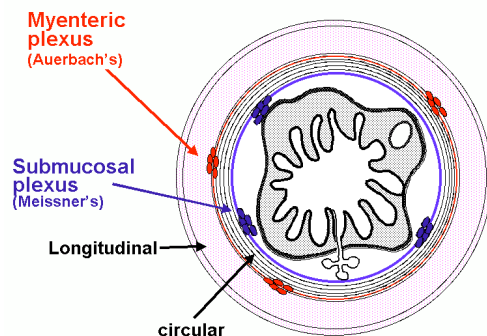
32.- Yadav, M.C., Walton, J.S., Leslie, K.E.: Reproductive Endocrinology of the Cow: Part 1 Endocrinology of the Estrous Cycle. The Bovine Practitioner (23): 4-10 (1988).

## CAP 13- MEDICAMENTOS QUE ACTUAN SOBRE EL TRACTO GASTROINTESTINAL INTRODUCCION

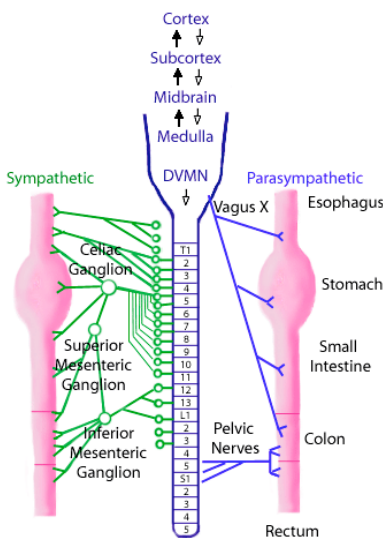
**PARA ESCOGER LA TERAPIA ADECUADA EN LAS DIFERENTES AFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL, SE REQUIERE UN CONOCIMIENTO DE SU FISIOLÓGÍA Y ALGUNOS CONCEPTOS DE SU PATOLOGÍA** 1,3,5,. El tracto gastrointestinal (Segundo cerebro) a la fecha es considerado como uno de los sistemas endocrinos más importantes del organismo.

### SI EL INTESTINO NO HACE RUIDO, ESTÁ ENFERMO.

Los elementos que forman al tracto gastrointestinal son el músculo liso, los vasos sanguíneos y las glándulas (exocrinas, endocrinas y parácrinas); lo que hace necesario de un control hormonal y nervioso. El control nervioso (100 millones de neuronas) se realiza por medio de dos plexos intra murales. El plexo de Auerbach, (Controlan la motilidad del GI) que se encuentra entre la capa muscular externa longitudinal y la capa muscular media circular; y el plexo de Meissner o plexo submucoso (Controla las secreciones del GI) situado por el lado luminal de la capa muscular circular. Estos plexos están comunicados entre si y sus células ganglionares reciben inervación parasimpática por medio del nervio vago, son colinérgicas y en su mayor parte producen excitación o estimulación. Sin embargo se ha observado que algunas fibras vágales son inhibitoras y tal parece que liberan neurotransmisores no colinérgicos. Algunas de estas fibras contienen péptido como la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, sustancias parecidas a la encefalina y gastrina.<sup>4,9,11</sup>



Las fibras de origen simpático, en su mayor parte posganglionares inervan a los vasos sanguíneos al músculo liso y a algunas células glandulares de manera directa, algunas fibras simpáticas terminan en los plexos intramurales con la finalidad de inhibir la liberación de acetilcolina. A la fecha se considera que los plexos que se encuentran presentes en el intestino representan un anexo al sistema nervioso autónomo; es decir son un sistema nervioso entérico. Debido a que este sistema entérico además de secretar acetilcolina y noradrenalina, también secreta la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, somatostatina, encefalinas, bombesina, colesistocinina y neurotensina e inclusive se ha observado que libera angiotensina II. Además el plexo entérico también contiene neuronas sensoriales capaces de responder a los estímulos mecánicos y químicos; de tal manera que son parte activa de los reflejos locales y en reflejos mediados por el plexo celiaco y el sistema nervioso central.



Las hormonas del tracto gastrointestinal son secreciones tanto endocrinas como parácrinas. Las secreciones endocrinas son en su mayoría péptidos fabricados por células endocrinas presentes en la mucosa, la hormona más importante es la gastrina. Las células parácrinas secretan hormonas locales sobre todo a nivel de la mucosa pero pueden estar presentes en toda la pared del tracto.



Estas hormonas ejercen su efecto en las células adyacentes, la más importante se libera a nivel del estómago y es la histamina.

Las funciones del tracto gastrointestinal consideradas como de gran importancia para el desarrollo de la farmacología terapéutica son la secreción gástrica, el vómito, la formación y excreción de bilis, la motilidad y la expulsión de las heces.<sup>3,5,8,10,13</sup>

En el humano la secreción de ácido llega hasta los 2.5 litros por día, su secreción esta formada por pepsinógenos de las células principales también llamadas pépticas, ácido clorhídrico y factor intrínseco producido por las células parietales o oxínticas. Estas glándulas se encuentran situadas en el cuerpo del estómago. En toda la mucosa gástrica se encuentran las células productoras de moco y bicarbonato. La secreción gástrica se encuentra controlada por mecanismos nerviosos y hormonales a los cuales también se les nombra: cefálicos, gástricos o intestinales, tomando en cuenta su origen.

La fase cefálica de la secreción gástrica se debe a impulsos aferentes provocados por el gusto y el olfato, los mensajes son transmitidos por fibras vágales eferentes que llegan al estómago. Se ha observado que parece que interviene una hormona parecida a la bombesina, la cual parece liberarse del duodeno hacia la sangre, o también podría ser la entero-oxintina que en forma reciente se identificó como presente en esta parte del tracto.

Cuando los carbohidratos y las grasas llegan al duodeno inhiben la secreción gástrica, acción que se atribuye al péptido inhibitorio gástrico.

La secreción gástrica se puede estimular por medio de la hipoglucemia y la ingestión de alcohol o de cafeína.

### **MECANISMOS DE CONTROL.**

La parte sensorial del S.N.E. se compone de 2 tipos de neuronas: las neuronas de bajo umbral (low threshold (LTN)) y de alto umbral (high threshold neuron (HTN)). Las LTN son neuronas parasimpáticas que registran sobre todo pequeños cambios químicos y mecánicos que tienen que ver con las condiciones fisiológicas dentro del tracto gastrointestinal. Otras neuronas parasimpáticas son altamente sensibles a los cambios a nivel de la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos. Un tipo especial de neurona se especializa en la sensibilidad de la serotonina y regula el reflejo del vómito. Un buen ejemplo es el de las personas con náusea crónica y tendencia a vómitos por la quimioterapia. La irritación intestinal produce un aumento de la producción de la serotonina por las células entéricas; la gran cantidad de 5-HT estimula las neuronas del nervio vago de tal manera que una actividad central se produce dentro de las 'neuronas del vómito', lo que cambia de dirección la peristáltica intestinal. Mercè Tusell Quevedo 2020

El control del intestino se realiza por medio de los receptores presentes en la mucosa y en la pared del estómago, para poner en marcha los reflejos nerviosos locales, involucrando a las mismas neuronas postganglionares colinérgicas las cuales son estimuladas por neuronas preganglionares de origen vagal. Esta actividad nerviosa libera gastrina. Conforme la secreción de ácido se establece y el pH disminuye; la secreción de gastrina también disminuye.

Durante la fase intestinal se observa que los productos de la digestión de las proteínas pueden influenciar la secreción estomacal al penetrar al duodeno. En esta acción parece que interviene una hormona parecida a la bombesina, la cual parece liberarse del duodeno hacia la sangre, o también podría ser la entero-oxintina que en forma reciente se identificó como presente en esta parte del tracto.

Cuando los carbohidratos y las grasas llegan al duodeno inhiben la secreción gástrica, acción que se atribuye al péptido inhibitorio gástrico.

La secreción gástrica se puede estimular por medio de la hipoglucemia y la ingestión de alcohol o de cafeína.

### **HORMONAS DEL SISTEMA DIGESTIVO** Mercè Tusell Quevedo 2020

El intestino con más de 20 hormonas formadas en células endocrinas de la mucosa intestinal es uno de los mayores órganos endocrinos del cuerpo humano. Las hormonas intestinales están involucradas en la coordinación de la digestión, el hambre, la saciedad y la regulación de la homeostasis metabólica. Las principales a parte de las ya conocidas insulina y glucagón son:

- Grelina. Regula del apetito (aumenta el deseo de la ingesta de alimentos), la homeostasis de la energía, el metabolismo de la glucosa, la secreción gástrica y el vaciado, y la secreción de insulina.
  - Leptina. Es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos y en menos por la grasa marrón. Actúa como señal al cerebro, informando sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor saciante.
  - Gastrina: Producida por el estómago e intestino delgado. Su función es estimular la secreción del ácido gástrico y estimula el crecimiento de la mucosa del estómago.
  - Péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) . Secretado por las células L del intestino, aumenta la secreción de insulina por parte del páncreas de manera dependiente de la glucosa, inhibe la secreción de glucagón, inhibe el vaciamiento gástrico, suprime la ingesta de alimento por medio de la sensación de saciedad.
  - Oxintomodulina. Estimula ácido gástrico, induce la saciedad, disminuye la ganancia de peso, y aumenta la energía consumida.
  - Obestatina. Actúa en oposición a la acción de la grelina, disminuye el apetito.
  - Colecistoquinina (CCK). Se produce en el intestino delgado. Estimula la vesícula biliar el flujo de la contracción y la bilis, aumenta la secreción de enzimas digestivas páncreas. Disminuye el apetito.
  - PÉPTIDO PYY reduce la motilidad intestinal, retrasa el vaciamiento gástrico, inhibe de la contracción de la vesícula biliar. Ejerce efectos sobre la saciedad a través de acciones en el hipotálamo, reduce el apetito.
  - PÉPTIDO NPY: actúa aumentando los efectos vasoconstrictores de las neuronas noradrenérgicas. El NPY ha sido asociado con varios procesos fisiológicos cerebrales, incluyendo la regulación del balance energético, la memoria, el aprendizaje y la epilepsia.
  - Péptido intestinal vasoactivo (VIP). Relajación del músculo liso. Inhibe la secreción de enzimas gástricas y estimula la secreción de glucagón, insulina y somatostatina, la secreción biliar en el hígado y la secreción de bicarbonato.
- ENDORFINAS: Efectos fisiológicos sobre el GI

### **CONTROL DE LA SECRECIÓN ÁCIDA DEL ESTOMAGO**

El conocimiento de estos mecanismos son de importancia básica para elegir la terapéutica adecuada en los casos de úlceras estomacales.<sup>3,6,15,19</sup>

Las células parietales producen una secreción de tipo isotónico con un pH <1 con un contenido de H<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> de 150 MeQ/litro de cada uno, a diferencia de las concentraciones de 4 X 10<sup>-8</sup> de H<sup>+</sup> y de 100 mEq de Cl<sup>-</sup> por litro de plasma en el ser humano.

El Cl<sup>-</sup> se transporta de manera activa hacia los canales de las células que comunican con la luz de las glándulas gástricas y en consecuencia con el lumen estomacal. Durante este proceso el K<sup>+</sup> acompaña al Cl<sup>-</sup> para después intercambiarlo por H<sup>+</sup> proveniente del interior de la célula y con la participación de una K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ATPasa. El H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> que se forma con el CO<sub>2</sub> y el H<sub>2</sub>O catalizados por la enzima anhidrasa carbónica, se disocia para liberar H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. De esta manera el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> está disponible para intercambiarse por Cl<sup>-</sup> atravesando la membrana basal. Debido a la presencia de estas reacciones que permiten la secreción del ácido gástrico, la sangre venosa del estómago presenta un pH más elevado que la sangre arterial y este efecto repercute en un incremento del pH de la orina conocido como la "marea alcalina".

La energía para producir el ácido gástrico proviene del ATP, y las principales que estimulan esta actividad son: la gastrina, la acetilcolina y la histamina.

Pero también otras sustancias pueden estimular la secreción ácido gástrica, y entre éstas se pueden mencionar a algunos aminoácidos como la fenilalanina, la histidina y al alcohol. Estas sustancias ejercen su efecto de manera directa sobre las células parietales. También existen otras sustancias que inhiben la secreción ácido gástrica, entre éstas se mencionan al péptido gástrico inhibitorio, la enterogastrona y a la somatostatina.

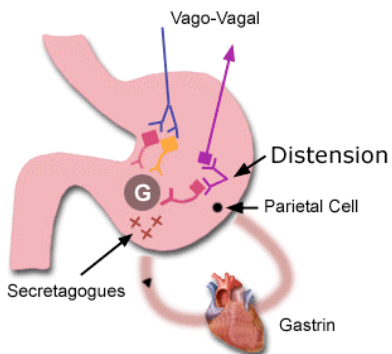
En la orina normal humana se ha identificado un péptido conocido como urogastrona, idéntico al factor de crecimiento epidérmico y que tienen la capacidad de inhibir la secreción ácido gástrica producida por la histamina y la pentagastrina.

La gastrina es considerada como una hormona verdadera que se sintetiza en el antro estomacal, liberada en hacia la sangre portal y en la luz del estómago por las células G de la mucosa glandular del antro y de la porción superior del duodeno. La función principal de la gastrina es estimular la secreción ácido gástrica por las células parietales. En investigaciones recientes se ha observado que la gastrina, al igual que la colecistocinina, puede estimular el desdoblamiento del polifosfoinosítide para dar lugar al inositol trifosfato el cual moviliza al Ca<sup>+</sup> intracelular.

La gastrina se puede liberar por la acción de mediadores nerviosos, mediadores sanguíneos y por la presencia directa del contenido estomacal. En este último intervienen los productos de la digestión de las proteínas como los aminoácidos y pequeños péptidos que pueden estimular de manera directa a las células G.

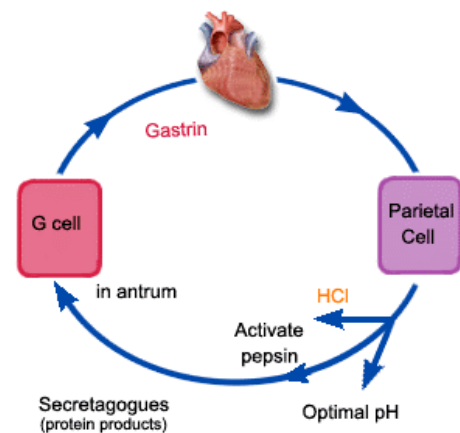
Este efecto también los pueden producir la leche y las soluciones que contengan Ca<sup>+</sup>, demostrando que los antiácidos que contienen Ca<sup>+</sup> no son efectivos.

Los mediadores nerviosos que producen gastrina son liberados por impulsos neuronales provenientes del vago y de los plexos intramurales. Se cree que el mediador neurohumoral es la bombesina o el péptido intestinal vasoactivo (PIV).



La liberación de gastrina es inhibida por la acetilcolina, cuando se aplican dosis pequeñas de atropina se produce un aumento en la secreción de las células G.

La somatostatina que se produce en forma local produce una inhibición poderosa de la secreción gástrica.



La adrenalina produce una liberación significativa de gastrina, y el efecto se puede bloquear con la administración de bloqueadores adrenergicos.

Cuando el pH estomacal disminuye a 2.5 o menos la secreción gástrica se inhibe debido a influencia colinérgica, bloqueable con atropina.

La secreción excesiva de gastrina produce una secreción excesiva de ácido, situación observable en los gastrinomas del síndrome de Zollinger-Ellison.<sup>3</sup>

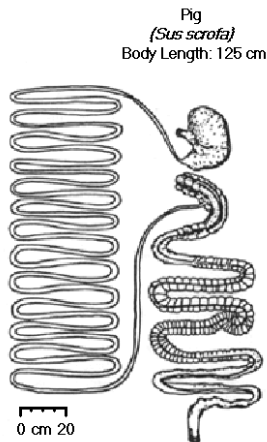
La acetilcolina también es considerada como secretagoga, porque cuando es liberada por las neuronas para estimular receptores muscarínicos específicos en la parte superficial de las células parietales y en la superficie de las células que contienen histamina. Provocando un aumento en la cantidad del calcio del citosol dependiente de la presencia de una cantidad adecuada de calcio en el exterior celular.

La función de la histamina en la secreción ácida del estómago se conoce con más certeza debido al uso de bloqueadores H<sub>2</sub>. Se conoce que las células parietales tienen receptores H<sub>2</sub>, y que además tienen la capacidad de responder a cantidades mínimas de histamina, dando como resultado un incremento de la secreción ácida del estómago.

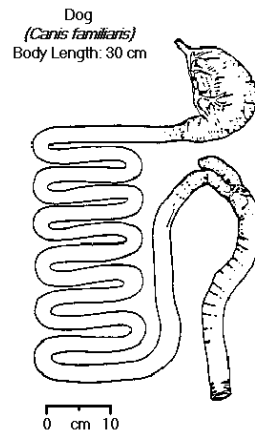
En los animales domésticos existen diferencias fisiológicas entre cada especie, derivadas de su uso zootécnico y de su evolución filogenética.

Enseguida veamos algunos diagramas de tractos intestinales de diferentes especies.

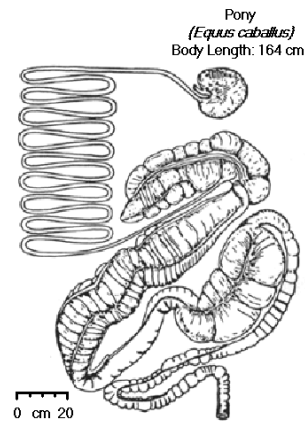
CERDO

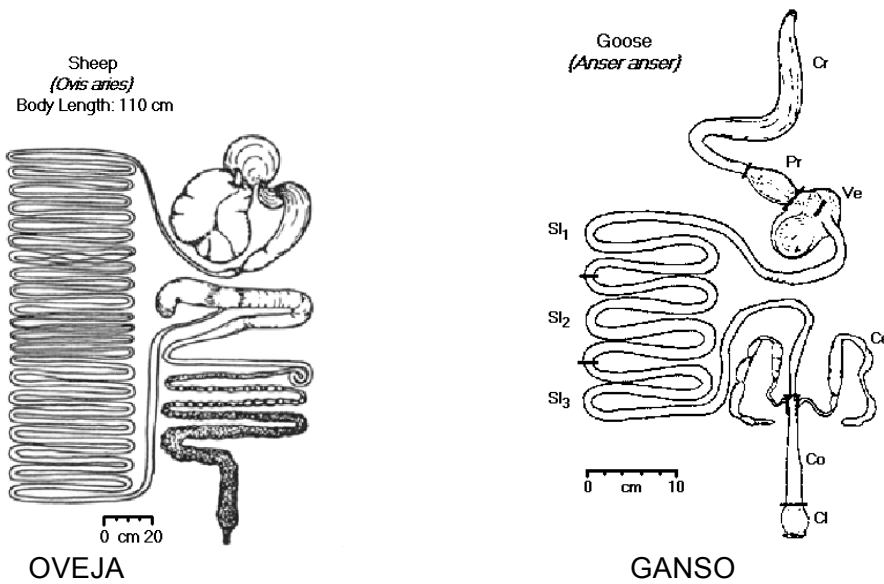


PERRO



CABALLO





**LA MOTILIDAD INTESTINAL Y EL MÚSCULO LISO**

Cuando auscultamos a un animal, el estetoscopio pasa por el abdomen y nos sorprende escuchar la gran variedad de ruidos que de las vísceras se desprenden. Cuando el gastrointestinal hace ruidos, podemos afirmar que se encuentra funcionando de manera normal. **CUANDO EL GASTROINTESTINAL (GI) NO HACE RUIDO ENTONCES PODEMOS AFIRMAR QUE SE ENCUENTRA EN DISFUNCIÓN, POR NO DECIR ENFERMO.**

El hecho de que el intestino hace ruidos, quiere decir que posee el poder de contraerse por la presencia en su estructura de una musculatura propia, que le permite realizar movimientos. Esto quiere decir que cualquier disfunción en la motilidad puede provocar o ser el resultado de una enfermedad del GI. Además de que los medicamentos que alteran la motilidad gástrica pueden afectar la función

Existen dos movimientos fundamentales realizados por el tracto digestivo. Estos son:

**Propulsión:** Movimiento que impulsa los alimentos al través de todo lo largo del tubo digestivo con el fin someterlo a los diferentes procesos relacionados con la desintegración y la absorción de los mismos.

**Peristalsis:** Este movimiento representa el tipo principal de los movimientos propulsivos, y que se observa realizarse sobre todo en el esófago y en el intestino delgado, la peristalsis es el resultado de una contracción muscular

Continua que como una ola se inicia en la parte oral y se continua en dirección anal, propulsando la ingesta, a medida que el anillo de contracción propulsor se vá moviendo hacia el ano, la parte muscular que va quedando atrás en la parte oral se relaja, esto permite el paso suave y continuo del contenido intestinal hacia la parte anal.

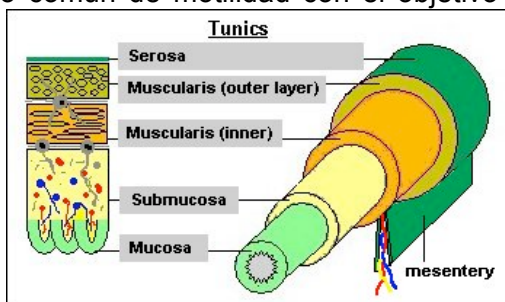
**OBSERVA LAS SIGUIENTES FIGURAS**



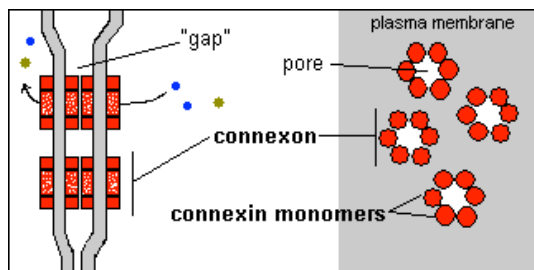
**Mezclado:** Si los alimentos ingeridos solamente se movieran hacia el ano, su digestión y absorción serían muy limitadas, esto porque las enzimas digestivas no se mezclarían

adecuadamente con la ingesta, en consecuencia el volumen digestivo grueso no se pondría en contacto con las células epiteliales del GI que absorbe los nutrientes.

Las contracciones de segmentación representan un tipo común de motilidad con el objetivo de mezclar el contenido presente sobre todo en el intestino delgado. Estos anillos de segmentación son contracciones intestinales de los más comunes presentes en el intestino delgado y que tienen como objetivo separar o cortar además de mezclar la ingesta. Esto quiere decir que las fases alternas de contracción y de relajación del músculo longitudinal presente en la pared del intestino son unas máquinas revolvedoras biológicas que mezclan de manera efectiva su contenido.



Todo el músculo del tubo digestivo es del tipo liso, con excepción de la primera porción del esófago. De hecho los patrones de movilidad y motilidad observados en el GI son característicos del músculo liso, con propiedades que difieren de las propiedades del músculo esquelético. Las



Las fibras del músculo liso se encuentran acomodadas tejidas entre sí formando manojos, que se encuentran alineados en la mayoría de las diferentes partes del tubo intestinal formando capas circulares y longitudinales.

Cada fibra muscular lisa se encuentra conectada con sus vecinas por medio de uniones gap, que les permite estar eléctricamente interconectadas. Este arreglo permite que en el momento que una parte del músculo

liso se depolariza, la onda depolarizante se esparce hacia fuera por todas las secciones anexas de células musculares lisas, dando lugar a una contracción bien coordinada, que permite la formación de contracciones en forma de anillos en zonas circunscritas de músculos longitudinales o circulares, que como movimiento o contracciones aisladas no participarían en los procesos dinámicos de la digestión

## LA MICROBIOTA INTESTINAL Mercè Tusell Quevedo 2020

La microbiota intestinal humana y animal es muy compleja dependiendo de cada sistema digestivo de cada especie, compuesta por una comunidad de bacterias, protozoarios, hongos, etc., con diferentes funciones como la producción de enzimas digestivas, la producción de las vitaminas B y K, la producción de anticuerpos y la inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas y de los hongos. Los movimientos ruminales e intestinales la mantienen en equilibrio. Se considera cada vez más como otro órgano o sistema diferenciado, desempeña un gran papel en la inmunidad, digestión, metabolismo, inflamación y proliferación celular, y es capaz no solo de comunicarse con el epitelio intestinal, sino también con otros órganos y sistemas distantes como son el cerebro y el aparato locomotor. SI LA MICROBIOTA DE LOS ANIMALES PRODUCTIVOS ESTÁ SANA Y EQUILIBRADA, ENTONCES LA PRODUCCIÓN SERÁ ÓPTIMA

## LA DIGESTIÓN QUÍMICA

En los alimentos se ingieren moléculas grandes en las que encontramos proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y almidones, los cuales deben desdoblarse a su mínima expresión (proteínas a amino ácidos) lo suficientemente pequeñas para que puedan ser

absorbidas por el epitelio gastrointestinal. En este proceso participan las enzimas, que son varias como veremos a continuación:

**Las enzimas digestivas**

Tipo de Enzima	Nombre	Origen	Sustrato	Producto
Enzimas Salivales	Lipasa Lingual	Lingual glands	Triglycerides	Free fatty acids, and mono- and diglycerides
Enzimas Salivales	Amilasa Salival	Glándulas Salivales	Polisacaridos	Disacaridos y trisacaridos
Enzimas Gástricas	Lipasa Gástrica	Células Chief	Triglicéridos	Ácidos grasos y monoacilgliceridos
Enzimas Gástricas	Pepsina*	Células Chief	Proteínas	Peptidos
Enzimas del borde vellosos	$\alpha$ -Dextrinasa	Intestino delgado	$\alpha$ -Dextrinas	Glucosa
Enzimas del borde vellosos	Enteropeptidasa	Intestino delgado	Tripsinógeno	Tripsina
Enzimas del borde vellosos	Lactasa	Intestino delgado	Lactosa	Glucosa y galactosa
Enzimas del borde vellosos	Maltasa	Intestino delgado	Maltosa	Glucosa
Enzimas del borde vellosos	Nucleosidasas and phosphatasas	Intestino delgado	Nucleótidos	fosphates, bases nitrogenadas, y pentosas
Enzimas del borde vellosos	Peptidasas	Intestino delgado	Aminopeptidasa: amino ácidos en terminal amino de péptidos Dipeptidasa: dipéptidos	Aminopeptidasa: amino ácidos y peptidos Dipeptidasa: amino ácidos
Enzimas del borde vellosos	Sucrasa	Intestino delgado	Sucrosa	Glucosa y fructosa

**Las enzimas digestivas**

Tipo de Enzima	Nombre	Origen	Sustrato	Producto
Enzimas Pancreáticas	Carboxi-peptidasa*	Células acinares pancreáticas	Amino acids at the carboxyl end of peptides	Amino ácidos y péptidos
Enzimas Pancreáticas	Quimotripsina*	Células acinares pancreáticas	Proteínas	Péptidos
Enzimas Pancreáticas	Elastasa*	Células acinares pancreáticas	Proteínas	Péptidos
Enzimas Pancreáticas	Nucleasas	Células acinares pancreáticas	Ribonucleasa: ácidos ribonucleico Deoxiribonucleasa: ácidos deoxiribonucleicos	Nucleótidos
Enzimas Pancreáticas	Amilasa Pancreática	Células acinares Pancreáticas	Polsacaridos (almidones)	α-Dextrinas, disacáridos (maltosa), trisacáridos (maltotriosa)
Enzimas Pancreáticas	Lipasa Pancreática	Células acinares Pancreáticas	Triglicéridos emulsionados por sales biliares have been emulsified by bile salts	ácidos grasos y monoacilgliceridos
Enzimas Pancreáticas	Tripsina*	Células acinares Pancreáticas	Proteínas	Péptidos

\*Estas enzimas son activadas por otras sustancias.



### La Absorción en el tracto Alimenticio

Alimento	Products finales	Mecanismo de Absoción
Carbohidratos	Glucosa	Co-transport with sodium ions
Carbohidratos	Galactosa	Co-transport with sodium ions
Carbohidratos	Fructosa	Facilitated diffusion
Proteina	Aminoácidos	Co-transporte con iones de sodio
Lípidos	Ácido de cadena larga	Difusión hacia células intestinales, en donde Son combinadas con proteínas para formar quilomicrones
Lípidos	Monoacilglicéridos	Diffusion into intestinal cells, where they are combinec with proteins to create chylomicrons
Lípidos	Ácidos grasos de Cadena corta	Difusión Simple
Lípidos	Glicerol	Difusión Simple
Lipidos	Productos de digestión ácidos de ácidos	Transporte activo via portadores de membrana

### LA MICROBIOTA SIMBIONTE RUMINAL

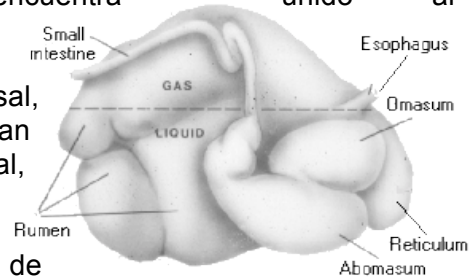
Los rumiantes tienen la ventaja evolutiva de poder aprovechar la fibra vegetal a través de su metabolismo fermentativo. La fermentación de la fibra en el rumen provee de fuentes de energía mientras que la biomasa microbiana aporta la principal fuente de proteínas. La comunidad bacteriana ruminal comprende varios cientos de especies bacterianas y está distribuida en la fase sólida del contenido ruminal, en el fluido ruminal y en una menor medida asociada al epitelio. Sólo una fracción de la microbiota ruminal, mayoritariamente anaerobia, puede ser cultivada y el advenimiento de los métodos moleculares ha permitido conocer la diversidad microbiana sin la necesidad de cultivo. Los objetivos de este trabajo fueron caracterizar la microbiota bacteriana ruminal cultivable y no cultivable asociada a las fracciones sólida y líquida del contenido ruminal de un bovino a pastoreo y aislar y clasificar bacterias capaces de crecer en un medio de cultivo con celulosa como principal fuente de carbono y energía. Para evaluar la microbiota cultivable se utilizaron medios de cultivo artificiales mientras que el análisis de la comunidad microbiana total se realizó por medio de la técnica de *Fluorescent in situ hybridization* (FISH). Se identificaron 16 aislamientos incluyendo miembros de los géneros *Butyrivibrio*, *Pseudobutyrvibrio*, *Succinivibrio* y *Selenomonas* además de otros 4

que representan nuevas especies y géneros bacterianos. Este trabajo representa una primera aproximación en el país dirigida a aislar e identificar microorganismos ruminales por medio de técnicas bacteriológicas y moleculares. *Veterinaria (Montevideo)* 49 (189) 40-55 (2013)

## ANATOMÍA DIGESTIVA EN RUMIANTES

El estómago de los rumiantes está integrado por cuatro compartimientos, entre los que se encuentran el rúmen, el retículo, el omaso y el abomaso.

En conjunto estos órganos digestivos ocupan hasta tres cuartas partes de la cavidad animal (vaca lechera), ocupando casi todo el lado izquierdo y extendiéndose de manera significativa hacia el lado derecho. El retículo se recarga sobre el diafragma y se encuentra unido al rúmen por medio de un pliegue de tejido. El rúmen es el que ocupa el mayor volumen, tiene forma de sacos divididos por pilares musculares lo que permite nombrarlos como saco dorsal, ventral, caudodorsal y caudoventral. Algunos anatomistas opinan que el retículo debe recibir el nombre de saco craneoventral, porque la ingesta fluye en forma directa y continua entre estos dos órganos. El retículo se encuentra conectado al omaso con forma esférica por medio de un tuneo corto. El abomaso es de hecho el verdadero estómago glandular de los rumiantes. Al estudiar su histología se observa que es muy similar al estómago de los monogástricos. El interior del rúmen, retículo y omaso se encuentra cubierto de manera exclusiva con un epitelio similar al que se encuentra presente en el esófago. Cada uno de estos órganos presenta una mucosa diferente con características exclusivas, pero dentro de cada órgano, existen variaciones morfológicas únicas.



El interior superficial del rúmen forma numerosas papilas que son de tamaño y forma variada, existen algunas que son cortas y afiladas mientras que se pueden observar otras largas y en forma de hoja.

El epitelio reticular se acomoda en pliegues que dan lugar a celdillas poligonales que le dan una apariencia reticular como de panal de abeja. Se observa la presencia de numerosas papilas pequeñas que tapizan el piso de estas celdillas.

En el interior del omaso se observa la presencia de pliegues longitudinales anchos que se parecen a las hojas de un libro, nombre que recibe en términos legos. Los pliegues del omaso se encuentran empacados de ingesta finamente dividida, que se calcula que representan hasta un tercio del área superficial total de los estómagos anteriores.

Las características anatómicas que se han descrito son partes anatómicas esenciales del aparato digestivo de los animales domésticos rumiantes.

El epitelio escamoso estratificado presente en el rúmen no tiene una capacidad de absorción muy eficiente. Pero las papilas ruminales están muy vascularizadas y son el punto de absorción de los ácidos grasos volátiles que de manera abundante se producen en el rúmen. También las sulfas se absorben con eficiencia en este epitelio. La sangre venosa de los estómagos anteriores y asimismo la del abomaso llevan los nutrientes hacia la vena porta.

El rúmen es una cámara de fermentación, es un ambiente anaerobio con una temperatura y pH constantes, con un mezclado eficiente. Los sustratos bien masticados que llegan por el esófago de manera regular, y asimismo los productos de fermentación que son absorbidos por el rúmen o que fluyen fuera de él, para su posterior digestión y absorción en los segmentos intestinales posteriores. Permite afirmar que los rumiantes dentro de sus procesos etológicos evolutivos se diseñaron para consumir y vivir de pastos y arbustos formados predominantemente por celulosa. Esto a pesar de que algunos rumiantes como los que se encuentran en corrales de engorda, son alimentados con grandes cantidades de granos.

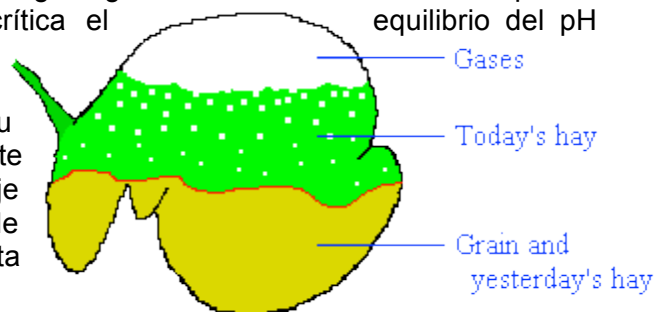
Los rumiantes que se alimentan de manera natural son los que ocuparán nuestra atención puesto que son los que van a predominar en los campos de los agricultores del tercer mundo en el que nos desarrollaremos como veterinarios o especialistas en ciencias pecuarias.

## LA DINAMICA DE LA DIGESTIÓN EN LOS RUMIANTES

El alimento el agua y la saliva son llevadas al retículo rúmen pasando por el orificio esofágico. Los objetos pesados, entre los que se pueden observar, piedras, grano o inclusive clavos, resbalan hacia el retículo. Mientras que el material alimenticio más liviano, como el pasto y el heno, entran de manera directa al rúmen. A esta mezcla se le añaden cantidades enormes de gas que se producen durante la fermentación ruminal.

Los rumiantes producen cantidades enormes de saliva, en un día una vaca secreta de 100 a 150 litros de saliva. La saliva, además de sus propiedades lubricantes, también realiza la función de proveer de líquidos necesarios para la fermentación y además proveer de una saliva alcalina amortiguadora rica en bicarbonato, que puede amortiguar grandes cantidades de ácido que se produce en el rúmen y mantiene de manera crítica el equilibrio del pH ruminal.

Todos estos materiales presentes en el rúmen se reparten en tres zonas primarias de acuerdo a su gravedad específica. El gas se eleva a la parte superficial, mientras que el grano y el forraje impregnado de líquido se hunden hasta el fondo de los sacos ruminales, y el forraje recién digerido flota hacia la mitad de los compartimientos ruminales.



La velocidad de flujo del material sólido por el rúmen es muy lenta y depende de su tamaño y densidad. El agua fluye por el rúmen de manera rápida y parece crítica esta acción para “lavar” las partículas alimenticias pequeñas hacia el siguiente compartimiento. A medida que la fermentación continua, los alimentos son cada vez más pequeños en tamaño (partículas) mientras que la flora microbiana del rúmen se encuentra en proliferación constante. Las contracciones ruminales hacen que los sólidos más pesados regresen al rúmen. Mientras que los materiales más densos y más pequeños son llevados o impulsados hacia el retículo y hacia el saco craneal del rumen, de donde son expulsados con líquido rico en flora microbiana por el orificio retículo-omasal y hacia el omaso.

Las funciones del omaso todavía falta conocerlas por completo, pero una de sus funciones puede ser la de absorción de los ácidos grasos residuales y de bicarbonato. Existe una tendencia para que el líquido pase de manera rápida por el canal del omaso, sin embargo las partículas alimenticias tienden a ser retenidas entre las hojas del libro. Las contracciones periódicas del omaso desprende hojuelas de material alimenticio para que abandonen el pasaje del omaso y sean expulsadas hacia el abomaso.

El abomaso es el verdadero estómago glandular que tiene la capacidad de secretar ácido y asimismo realiza otras funciones muy similares a las del estómago verdadero de los monogástricos. Una de las especializaciones más interesantes de este órgano están relacionadas con la necesidad de procesar grandes cantidades de bacterias presentes en la ingesta.

En contraste con el estómago de los no rumiantes, el abomaso secreta lisozima, que es una enzima que de manera eficiente desdobla la pared de las células bacterianas.

Los eventos fisiológicos digestivos hasta aquí descritos son los que se relacionan con los animales rumiantes adultos.

Dentro de las primeras cuatro semanas de la vida del rumiante este es primariamente un monogástrico. Los estómagos anteriores se encuentran presentes pero no están funcionalmente desarrollados. Si se introduce leche en este rúmen, la leche se descompone y no se fermenta. Para evitar este problema en los rumiantes jóvenes, el acto de mamar pone en juego un reflejo que cierra los pliegues musculares de tal manera doblándolos que forman un canal desde el orificio esofágico hacia el omaso, llamado gotera esofágica. Esto permite impulsar la leche en forma

directa alejándola del rumen y llevándola hacia el omaso. Aquí puede ser cuajada por la renina y eventualmente digerida enzimáticamente.

**Motilidad reticuloruminal.**

Poco después del nacimiento se inicia un patrón ordenado de movimientos ruminales, con la excepción de algunos periodos de interrupciones, pero la motilidad persiste durante toda la vida del animal. Estos movimientos tienen como objetivo mezclar la ingesta, eructar los gases producidos durante la fermentación ruminal, impulsar los líquidos y los alimentos fermentados hacia el omaso. Si la motilidad es interrumpida por un periodo de tiempo largo, se puede entonces presentar una impactación ruminal.

El ciclo de contracciones ruminales se repite 1 a 3 veces por minuto. Se observan frecuencias más altas cuando el animal se está alimentando, mientras que las frecuencias son menores cuando el animal se encuentra en descanso. Se pueden diferenciar dos tipos de contracciones:

Las contracciones primarias que se originan en el retículo y que tienen una orientación caudal alrededor del rúmen. En este proceso se involucran una onda de contracción seguida de onda de relajación, de tal manera que cuando unas partes del rúmen se están contrayendo otras partes de los sacos ruminales se encuentran en franca dilatación.

El control de la motilidad del rúmen es una función compleja, en la cual los estómagos anteriores poseen un sistema de inervación entérica muy profuso, sin embargo la coordinación de las contracciones se encuentra bajo un orden central. Los centros de la motilidad que se encuentran en el tallo cerebral controlan la frecuencia y la fuerza de las contracciones por vías eferentes vagales. Si seccionamos el vago en un rumiante se inhiben los movimientos coordinados retículo ruminales. Existen fibras vagales aferentes que llevan información del rúmen hacia los centros de motilidad que permiten que los receptores de estiramiento y los quimioceptores presentes en el rúmen modulen su contractilidad. El estado interno del rúmen pueden afectar de manera significativa la motilidad. Si el contenido ruminal se tornara ácido, como sucede en la ingurgitación por grano, en esencia la motilidad será inhibida. Asimismo, el tipo de la dieta influye en la motilidad ruminal: los animales con dietas predominantemente a base de forraje, presentan una frecuencia más alta en las contracciones ruminales que los animales que reciben una dieta rica en concentrados.

### **LA RUMINACIÓN Y LA ERUCTACIÓN**

Los rumiantes son bien conocidos por su capacidad de remasticar lo que previamente ingirieron. Debido a que regurgitan la ingesta desde el retículo, para después remasticarla y luego volverla a deglutir. Esta acción permite una fragmentación mecánica eficiente del forraje aumentando de esta manera la superficie de contacto para permitir la fermentación microbiana efectiva de la ingesta. La regurgitación se inicia con una contracción reticular diferente de las contracciones primarias. Esta contracción, acompañada de la relajación del esfínter esofágico distal. Permite que un bolo de ingesta penetre al esófago. El bolo es entonces transportado hacia la boca por peristalsis reversa. El líquido presente en el bolo se expulsa por una fuerte compresión por la lengua y es deglutido, mientras que el bolo de alimento es remasticado para después volver a sufrir la deglución.

La ruminación por lo general se lleva a cabo cuando el animal se encuentra descansando, pero no cuando está alimentándose, sin embargo la ruminación representa un periodo de tiempo considerable que el animal utiliza durante su vida productiva.

La fermentación en el rúmen genera cantidades enormes de gas. En el orden 30 a 50 litros por hora en el ganado adulto, mientras que en las ovejas y cabras se producen 5 litros por hora.

La eructación es el método que los animales utilizan para descargar estos gases de la fermentación, y representa una actividad que se realiza por lo general después de cada contracción secundaria. El gas eructado pasa por el esófago a una velocidad de 160 y hasta 225 centímetros por segundo, es interesante hacer notar que gran parte del gas es primero inspirado

hacia los pulmones y después expirado de estos. Cualquier interferencia con la eructación representa un peligro vital para el rumiante debido a que el rumen inflado con una presión en aumento sobre el diafragma, impide los movimientos respiratorios y puede morir por asfixia.

Las bacterias ruminales en su mayoría son anaerobias que utilizan glucosa produciendo ácidos grasos de cadena corta, sobre todo acetato, propionato y butirato, además de etanol, hidrógeno y metano con CO<sub>2</sub>. La proteína que ingieren los ruminantes es desdoblada por las bacterias en péptidos, aminoácidos y amoníaco, el amoníaco será entonces la principal fuente de nitrógeno para la producción de proteínas por las bacterias. Las bacterias también reciclan la urea que viene del desdoblamiento de las proteínas. Entonces la mayor parte de las proteínas que llegan al intestino delgado es de origen bacteriano. DOI: 10.2527/jas2014-8481

Las bacterias ruminales también incorporan nitrógeno en los ácidos nucleicos que son digeridos por las RNasas en el intestino delgado. Con las RNasas provenientes del páncreas, que en ruminantes contienen considerablemente mayor concentración de RNasas comparando con otras especies.

En ruminantes, durante el manejo de los nutrientes, los intestinos delgado y grueso realizan funciones importantes. Sobre todo en ruminantes alimentados con cantidades elevadas de concentrados, en los cuales grandes cantidades de almidón llegan al intestino delgado, en donde son digeridos por las amilasas pancreáticas y los disacáridos del borde belloso. Pero la capacidad del intestino delgado para digerir los carbohidratos es limitado, lo que con dietas altas en almidones el exceso pasa al intestino grueso, y es un sustrato para fermentación. El intestino delgado también es importante en la digestión de proteína derivada de las bacterias

<https://www.researchgate.net/publication/272419339>

## **LA FUNCION DIGESTIVA DE LOS CABALLOS**

Los caballos y especies afines utilizan la celulosa y otros sustratos fermentables de una manera similar a como lo hacen los ruminantes, pero como los caballos no tienen estómagos anteriores, la fermentación la realizan en el intestino grueso. Algunos herbívoros han adoptado esta forma caudal de fermentación, en especial los conejos y los roedores.

### **Anatomía del Tracto Gastrointestinal Equino**

Los caballos tienen un estómago simple, y el intestino también es muy parecido al de los monogástricos. Pero el intestino grueso es muy grande y anatómicamente muy complejo comparándolo con otros animales. El intestino delgado descarga su ingesta en el ciego al través del orificio ileo cecal. En el ciego se encuentra el orificio ceco cólico, y los líquidos que contiene drenan hacia el intestino grueso.

El colon es muy grande y se dobla en sí mismo varias veces, dividiéndose en segmentos y subsegmentos como sigue:

Colon ascendente, este es el más grande.

Colon ventral derecho

Colon ventral izquierdo

Colon dorsal izquierdo

Colon dorsal derecho

Colon transverso

Colon descendente (colon pequeño)

El ciego y el colon ascendente tienen bandas de músculo liso llamadas tenias, que hacen que estos órganos formen bolsas llamadas haustras. El colon descendente se transforma en el recto en la entrada de la pelvis.

### **Motilidad del Intestino Grueso**

La motilidad del intestino grueso ofrece los mismos servicios que los observados en los intestinos de otros animales: mezclado, retención y propulsión de ingesta. Motilidad en el ciego consiste de contracciones de mezclado en las cuales las haustras de manera alternada se contraen y se

expanden. Además de que cada varios minutos se hace presente una fuerte contracción como de movimiento de masas que obliga a que el contenido cecal pase por orificio cecocólico hacia el colon ascendente. En el interior del colon ascendente se produce una serie de contracciones segmentales y australes que de manera eficiente mezclan la ingesta y la ponen en contacto con la mucosa para absorber el agua, electrolitos y ácidos grasos volátiles producidos durante la fermentación.

Existen contracciones peristálticas que se oponen a las contracciones anti peristálticas, logrando así un mezclado adicional con un tiempo de tránsito lento, que toma hasta 2 a 3 días para atravesar el colon. En el interior del colon pequeño, los patrones de motilidad que predominan son la peristalsis y la segmentación. Las contracciones de segmentación ayudan a formar las bolas fecales características de los caballos.

La Fermentación y la Fisiología del Intestino grueso de los Caballos

La función digestiva en el estómago y en el intestino delgado de los caballos se sucede de una manera muy parecida a la de los monogástricos. La proteína de la dieta se digiere y se absorbe como aminoácidos y gran parte de los carbohidratos solubles son hidrolizados y absorbidos como monosacáridos en el intestino delgado. La celulosa y moléculas afines pasan intactas por el intestino delgado, pero al pasar son ablandados y humectados antes de llegar al ciego.

Los carbohidratos estructurales como la celulosa y la hemicelulosa, junto con el almidón y otros carbohidratos solubles que no son digeridos en el intestino delgado, fluyen hacia el intestino grueso en donde son incluidos a los procesos de fermentación. El intestino grueso de los caballos y de otros fermentadores posteriores presentan un proceso de fermentación similar al del rúmen. El proceso de fermentación que se sucede en el intestino grueso en esencia es igual al que ocurre en los estómagos anteriores de los rumiantes. Pero es importante hacer notar que los caballos sobreviven como herbívoros porque los ácidos grasos volátiles que se producen en grandes cantidades, son absorbidos por el epitelio del ciego y del colon, para distribuirse y utilizarse en todo el organismo. Una de las diferencias más significativas con la estrategia funcional del rumen es que la gran cantidad de proteína microbiana que se genera en el intestino grueso del caballo se pierde porque no existe la oportunidad de una absorción considerable de los aminoácidos presentes en esta en el intestino grueso.

## **MEDICAMENTOS DE ACCIÓN INTESTINAL**

### **ANTIACIDOS**

Los más conocidos son bases de aluminio, magnesio o calcio, estos compuestos neutralizan el ácido estomacal formando agua y una sal neutra, sin producir efectos sistémicos, pero pueden ser benéficos porque disminuyen la actividad de la pepsina, conjugándose con los ácidos biliares en el estómago, estimulando la síntesis de PGE<sub>2</sub> a nivel local

Se utilizan con el fin de neutralizar el ácido clorhídrico estomacal. Su uso en medicina humana es bastante común. En el perro se han usado para tratar úlceras estomacales, y en rumiantes son útiles para las acidosis por consumo excesivo de concentrado.<sup>1,2,5,8,14,19</sup>

### **BICARBONATO DE SODIO**

Es un anti ácido de acción generalizada porque es capaz de producir alcalosis metabólica, debido a la gran cantidad de gas que libera y lo fácil que se absorbe y trastorna el equilibrio ácido sico del paciente. Se evitar su uso como anti ácido, aunque servir en caso de precipitación renal de

sulfas, con el fin de promover un estado de alcalinidad en el glomérulo renal y facilitar la remoción de sales de sulfas en riñón.

Por vía oral se recomienda en la vaca para aliviar el vómito cuando la causa no se ha determinado.

### **CARBONATO DE MAGNESIO PESADO**

Es un carbonato de magnesio básico de composición variable. He aquí su fórmula aproximada:  
 $MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 4H_2O$

Es un polvo inodoro, granular, casi sin sabor. Ligeramente soluble en agua y en alcohol, pero se disuelve en ácidos y produce una ligera efervescencia.

Se usa como anti ácido y laxante en animales pequeños, en potros terneras.

Como laxante se administra en conjunto con sulfato de magnesio.

### **DOSIS**

Potrillos y terneras: 2 a 12 g.

Corderos: 0.5 a 2 g.

Cerdos: 0.5 a 3 g.

Perros: 0.3 a 2 g.

Gatos: 0.2 a 0.6 g.

### **CARBONATO DE MAGNESIO LIGERO**

Es el carbonato de magnesio básico hidratado, de composición variable. Su fórmula puede ser como sigue:

$MgCO_3 \cdot (MgOH)_2 \cdot 3H_2O$

Es un polvo blanco, casi inodoro, insípido, ligeramente soluble.

Es un buen absorbente y anti ácido, útil en el tratamiento de diarreas. Como anti ácido se administra mezclando con carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio y a veces con carbonato de bismuto. Reacciona con el HCl al formar cloruro de calcio, al cual absorbe. Es útil para prevenir el envenenamiento por plantas que contienen ácido oxálico.

Aplicado externamente protege y deseca. Se mezcla con óxido de zinc o con calamina para tratar de eczemas.

### **DOSIS**

Equinos: 30 a 120 g.

Vacunos: 120 a 360 g.

Ovejas y cerdos: 8 a 10 g.

Perros: 0.5 a 5 g.

Gatos: 0.3 a 1.5 g.

### **HIDROXIDO DE MAGNESIO**

Se ha recomendado en la vaca para el tratamiento del vómito no es específico.

### **OXIDO DE MAGNESIO**

En la vaca constipada se recomienda en dosis de 0.5 hasta 1 kg/500 kg de peso vivo.

### **CARBONATO DE CALCIO**

Muy poco soluble en agua, útil como anti ácido de acción no generalizada.

### **DOSIS**



Igual que la del yeso.

### **ANTIPEPSINAS**

La reducción de la actividad peptídica de las secreciones gástricas es provocada inevitablemente por todos los antiácidos, por lo cual es una simple consecuencia de la elevación del PH. Se ha sugerido que para aliviar las úlceras peptídicas o para asistir en su cicatrización sería muy útil reducir de manera específica la pepsina.<sup>4,5,6,9</sup>

### **BISMUTO COLOIDAL**

Parece muy útil porque inactiva a la pepsina.

### **GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO**

Además de ser antiácido absorbe a la pepsina.

### **ANTICOLINÉRGICOS**

Existen medicamentos anticolinérgicos, como el poldine y la propantelina, que reducen la secreción ácido gástrica y la provocada por la estimulación con pentagastrina. Reducen el dolor sintomático de la úlcera duodenal y evitan el vómito nocturno por hernias del hiato mediastínico en el hombre.<sup>17,18,19</sup>

### **PROTECTORES Y ABSORBENTES**

Estos medicamentos se utilizan con el fin de proteger la mucosa intestinal con lo cual se evita la acción local de sustancias irritantes y se impide la absorción de sustancias tóxicas.

En este propósito se utilizan las sales de bismuto y magnesio (ya estudiadas), el silicato de aluminio (Caolin), la pectina y el carbón activado.<sup>7, 11,16,17</sup>

### **CAOLIN PESADO**

Es un barro que contiene 47% de sílice, 40% de alúmina y 13% de agua, de consistencia de polvo, blancuzco, suave, sin olor ni sabor. Es insoluble en agua y ácidos minerales. Se usa para emplastos aplicables e inflamaciones tisulares localizadas.

### **CAOLIN LIGERO**

Absorbente que al administrarse por vía oral absorbe las sustancias tóxicas presentes en el intestino y forma una capa protectora sobre la membrana mucosa; aumenta el volumen de las heces. Se diferencia de los antiácidos en que no lo afectan las secreciones gástricas. Es útil en el tratamiento sintomático de la enteritis, flujo intestinal agudo y diarreas. Se administra en emulsión combinada con aceite mineral para proteger el intestino de las pequeñas especies.

### **DOSIS**

Caballos: 50 a 200 g.

Vacas: 50 a 250 g.

Ovejas: 30 a 60 g.

Cerdos: 15 a 30 g.

Perros: 0.5 a 5 g.

Una manera de administrar el caolín en el perro es con la siguiente fórmula:

Caolín ligero 137 g.

Carbonato de magnesio ligero 45.7 g.

Bicarbonato de sodio 45.7 g.  
Agua aforada 1 000 cc.  
De esta mezcla se le administran al perro 4 a 30 ml.

### **PECTINA**

Es un fino polvo blanco, amarillento; químicamente es un polisacárido que se obtiene de la manzana y los cítricos. Se piensa que es útil como protector y absorbente, sobre todo en enteritis bacteriana. Se usa 1% en agua con 20% de caolín para el tratamiento sintomático de la diarrea.

### **DOSIS**

Perros y gatos: 20 a 60 ml.

### **CARBON ACTIVADO**

Se obtiene de los residuos de celulosa del aserrín, de cáscara de coco, etc. Posee la propiedad de absorber algunas sustancias en solución, y en estado seco muestra gran eficacia para absorber los gases. Administrado por vía oral es útil para tratar la flatulencia y disminuir la distensión intestinal provocada por gases. También encuentra aplicación en el tratamiento de intoxicación por alcaloides.

### **ASTRINGENTES**

Estos medicamentos producen precipitación moderada de las proteínas celulares que recubren el intestino y reducen su permeabilidad.

### **ACIDO TANICO**

Polvo blanco amarillento que también se presenta en escamas café claro brillantes. Soluble a 20°C en una parte de agua o alcohol, muy soluble en acetona.

Es muy astringente y poco irritante. Al coagular las proteínas disminuyen las secreciones y esta acción provoca cierto grado de estreñimiento. El ácido tánico como tal no se administra por vía oral, sino que se prefiere administrar medicamentos que lo contengan como uno de sus constituyentes. Se ha usado localmente como estíptico.

### **NUEZ MOSCADA (nutmeg, *Myristica fragans*)**

Se ha utilizado en el tratamiento de la diarrea blanca de las terneras cuya edad fluctúa entre tres y 40 días de edad. Se administra una cucharada dos veces al día durante tres a cuatro días. En lugares donde el problema de diarrea es incipiente se administra de manera profiláctica en dosis de 2 g diarios durante tres o cuatro días después del nacimiento. En cerdos al destete y en cerdos de ocho a nueve semanas de edad se administran 100 mg/50 kg de alimentos por una semana. Este tratamiento previene contra el edema gastrointestinal y las diarreas. Cuidar que la nuez moscada esté, bien molida y fresca.

### **CATARTICOS Y LAXANTES POR ESTIMULACION DIRECTA**

Los catárticos son aquellos medicamentos que promueven evacuación intestinal líquida, mientras que los laxantes promueven la excreción de las heces ya formadas pero suavizadas por el medicamento.<sup>3,4,6,15,17</sup> Los catárticos y laxantes pueden ser clasificados de acuerdo con el siguiente orden:

1. Catárticos de estimulación directa
2. Catárticos salinos
3. Laxantes de volumen

4. Emolientes o lubricantes
5. Laxantes surfactantes
6. Catárticos antiguos.

### **PARASIMPATOMIMETICOS**

Ya fueron tratados en páginas anteriores donde se estudia el sistema nervioso autónomo.

### **ACEITE DE RICINO**

Se obtiene de *Ricinus communis* (Fam. Euforbiaceae) que contiene un triglicérido: el ácido ricinoleico.

Es un catártico suave con efectos astringentes secundarios. Su efecto purgante mejora al saponificarse en el intestino delgado y formar un alcaloide irritante: el ricinoleato. El efecto laxante del aceite de ricino se inicia después de una a dos horas en el perro y mucho más tiempo después en grandes especies. Es muy seguro y eficaz en casi todos los animales, pero de poca confianza en caballos adultos. Es útil para vaciar el intestino de los animales jóvenes ayudándose de enemas templados. Utilísimo para tratar problemas de obstrucción intestinal por retención del meconio en potros y terneras.

El aceite de ricino se administra con seguridad en los animales preñados. No se recomienda su uso en el tratamiento del estreñimiento crónico.

### **DOSIS**

Potrillos y terneras: 60 a 90 cc.

Caballos: 250 a 500 cc.

Vaca: 1/2 a 1 litro.

Perros: 8 a 30 cc.

Gatos: 4 a 15 cc.

### **ANTRAQUINONAS**

#### **CASCARA SAGRADA**

Es la corteza de *Rhamnus purshiana* DC (Fam. Rhamnaceae).

Polvo amarillo-café, pálido o café-oliva. Es un purgante suave, de acción similar a la del lóe. Se usa de preferencia en perros y animales pequeños.

La cáscara sagrada contiene las antraquinonas aloé-emodina, crisofanol y emodina.

A los animales se les medica una sola vez, de preferencia en la noche. El efecto catártico se inicia de seis a ocho horas después de su administración. Se evita la sobredosis porque provoca diarrea.

En la vaca adulta constipada se recomienda en dosis de 10 hasta 20 ml de una solución al 20% administrada por vía subcutánea o intramuscular.

### **DOSIS**

En polvo seco, perros: 100 a 500 mg; gatos, 15 a 250 mg.

En líquido, perros: 1 a 4 cc; gatos, 0.5 a 2 cc.

### **ALOES**

Derivados de las antraquinonas que se obtienen del lóe (Fam. Liliaceae).

Polvo amarillo-café o rojo-café oscuro, de olor y sabor amargo.

Es un purgante, cuya gran parte de su principio activo se absorbe en el intestino delgado y es convertido en derivados activos de antraquinona, los cuales son llevados por la sangre hacia el intestino grueso donde aumentan la secreción y la peristalsis. También son excretados en la leche y orina, por lo que pueden purgar a los animales lactantes.

Por su acción selectiva en el intestino grueso, él loe es útil en el tratamiento del estreñimiento crónico por atonía del colon. Es poco útil en problemas del intestino delgado. En el caballo tarda de 2 a 3 horas en surtir efecto. Hay que limitar a la vez la alimentación a salvado, heno y suficiente agua. Sé evitar que el animal trabaje hasta que el efecto purgante termine para evitar superpurgación. Él loe no es confiable en rumiantes; En perros y gatos, inútil. Se contraindica en casos de inflamación intestinal, peritonitis y nefritis. No se administrar a animales preñados, muy jóvenes o débiles. Como se excreta en la leche, fácilmente purga a los lactantes.

Su uso debe ser cuidadoso y su dosificación exacta para evitar efectos adversos.

### **DOSIS**

Caballos de 6 meses: 10 a 15 g.

De 1 año: 15 a 20 g.

De 2 años: 20 a 25 g.

De 3 y m...s años: 25 a 30 g.

### **SEN**

Puede ser la fruta o la hoja desecada de Cassia senna (Fam. Leguminosae). Purgante cuyos glucósidos son absorbidos por el intestino y metabolizados, el liberar las antraquinonas. Estas son llevadas al colon para estimularlo sin afectar al estómago y al intestino delgado.

Se excretan en la leche y orina.

### **DANTRON**

Su nombre químico es dihidroxiantraquinona. De características semisintéticas, es un polvo anaranjado o anaranjado-amarillo, sin sabor y casi sin olor; purgante no tóxico, de acción directa sobre el músculo liso del colon. Su efecto es proporcional a la dosis. En casos de estreñimiento y de impactación, se repite la dosis hasta obtener el efecto deseado. Es preferible administrarlo con el alimento, pero se administrar disuelto en agua o leche, ya sea en toma, por sonda, en cápsulas o pastillas. Cuando se administra en el alimento produce un efecto en unas 24 horas, y cuando se administra en forma líquida lo produce en unas 12 horas. Si se desea acelerar el efecto catártico se aumentar la cantidad de solvente. Se excreta en la leche y orina a las cuales colorea de rojo.

En la vaca con constipación se recomienda administrada por vía oral en dosis de 15 gramos por cada 500 Kg. de peso vivo.

### **DOSIS**

Potrillos y terneras: 3 a 5 g.

Caballos y vacas: 10 a 30 g.

Ovejas y cabras: 4 a 6 g.

Cerdos lactantes: 3 a 6 g.

Perros: 150 mg a 3 g.

Gatos: 150 a 300 mg.

### **SULFATO DE SODIO (SAL DE GLAUBERT)**

Se encuentra en forma de cristales incoloros o café claro, es inodoro, de sabor amargo y salino.

Después de su administración oral se absorbe poco por el intestino.

En solución diluida disminuye la absorción por el intestino, y en solución hipertónica sustrae agua de los espacios intersticiales. Actúa como catártico debido a la gran cantidad de agua que produce en el lumen intestinal; estimula de manera local refleja la peristalsis sin irritar los tejidos. Su efecto es rápido sin dolor y sin estreñimiento. Los catárticos salinos deben ser administrados de preferencia en solución diluida, pero en casos de edema es recomendable administrar una solución hipertónica, que además de producir su efecto local en el intestino, absorbe una pequeña cantidad de sulfato, el cual provoca diuresis.

El sulfato de sodio es más confiable que el sulfato de magnesio cuando se administra por sonda estomacal, en grandes volúmenes a diluciones no menores de 5%.

En el perro provoca irritación gástrica y vómito cuando se administran dosis grandes. Aplicado a heridas infectadas, en solución al 12 a 25%, es útil como linfagogo. Se debe guardar en recipientes herméticos.

### **DOSIS LAXANTE**

Caballos: 30 a 60 g.

Vacas: 60 Caballos: 30 a 60 g.

Vacas: 60 a 120 g.

Cerdos: 15 a 30 g.

Perros: 0.5 a 2 g.

Gatos: 0.3 a 0.6 g.

### **DOSIS PURGANTE**

Caballos: 240 a 360 g.

Vacas: 240 a 480 g.

### **SULFATO DE MAGNESIO (SALES DE EPSOM)**

Es un laxante de tipo osmótico. Los iones de magnesio y sulfato no se absorben y permiten una evacuación casi completa del intestino delgado y grueso en los perros y gatos.

En la vaca se utiliza en el tratamiento de la constipación simple en dosis de 0.5 kg hasta 1 kg por 500kg de peso vivo por vía oral.

### **CARBOXIMETILCELULOSA SODICA**

Polvo blanco o cremoso, muy higroscópico, característica que le hace útil como laxante de volumen, para lo cual se administran con gran cantidad de agua. Tiene la característica de que no se digiere y no se absorbe. También se puede utilizar para disminuir la fluidez de la diarrea en los pacientes que sufren de diarrea acuosa crónica.

### **TRAGACANTO**

Es un exudado gomoso, seco, que se obtiene por incisión del Astrágalos gummifer y otras especies de astrágalos de la familia Leguminosae.

En parte es soluble en agua, en la cual se hincha y forma una masa gelatinosa, homogénea y adhesiva

### **AGAR**

Útil solo en el perro y en el gato.

### **ACACIA**

Es el exudado gomoso secado al aire, obtenido del tallo y ramas de Acacia senegal, un árbol pequeño de la familia de las leguminosas.

### **ACEITE MINERAL**

Es una mezcla de hidrocarburos líquidos que pueden ser ingeribles. Ligeramente absorbidos y no metabolizados, son útiles para suavizar las heces pero inhiben la absorción de las vitaminas liposolubles.

En la vaca adulta con constipación se recomienda en dosis de 4 litros, a los que se puede adicionar 0.5 litros de aceite de linaza. Pero recuérdese que si el rumen está atónico, el aceite mineral tiende a flotar y requiere de más tiempo para ejercer su efecto.

En el caballo se recomienda el aceite mineral en los cólicos por impactación alimenticia por su acción lubricante y para impedir la absorción de enterotoxinas. En potritos con retención de meconio se pueden medicar por vía oral con dosis de 100 ml, cada 2 horas sin exceder 500 ml. También se puede recurrir a los enemas de agua jabonosa tibia o con 50% de aceite mineral, repitiendo hasta que salga el meconio. Se pueden usar hasta 2 litros, pero administrados solo con la fuerza de la gravedad. Si el potro tiene dolor se le puede administrar un analgésico como el flunixin o la dipirona.

En gatos se puede usar administrándolo diario en dosis de 2 a 6 ml para el control del megacolon.

### **DOSIS**

Equinos y bovinos: 250 a 1000 cc

Ovejas: 25 a 150 cc

Cerdos: 25 a 300 cc

Perros: 5 a 30 cc

Gatos: 2 a 6 cc

### **ACEITE DE LINAZA**

Útil laxante en equinos y bovinos, en los que se desea provocar un estado laxante suave en casos de cólico espasmódico, cólico flatulento e impactación del colon. Se usar con cuidado por el peligro de provocar superpurgación y laminitis en el caballo. No se administran más de 600 cc en caballos ligeros para evitarles náuseas.

### **DOSIS**

Caballos: 250 cc hasta 1 litro.

Vacas: 600 hasta 1200 cc

Ovejas: 100 hasta 250 cc

Cerdos: 60 hasta 180 cc

Perros: 5 hasta 15 cc

### **SULFOSUCCINATO SÓDICO DE DIOCTIL**

Agente catiónico de efectos detergentes que provoca retención de agua; consecuentemente las heces son más suaves con un efecto laxante. En solución al 1% se administra como enema en casos de impactación fecal.

Se ha recomendado en el caballo para lubricar o ablandar impactaciones por alimento. Se usa al 5% en dosis de 250 ml/450 Kg. en una sola aplicación.

n

Laxante útil en pequeñas especies, pero su acción no es de confianza; se piensa que estimula directamente al colon, ya que produce una secreción muy copiosa.

## **DOSIS**

Perro y gato: 5 a 300 mg.

## **BISACODILO**

Sustancia sintética derivada de la piridina, con capacidad de estimular directamente al músculo del colon.

## **SUBSALICILATO DE BISMUTO (PEPTO BISMOL)**

Se recomienda en el caballo con diarrea causada por Salmonella en dosis de 0.750 hasta 1.5 litros para caballos adultos grandes en administración por sonda, dos veces al día. Si funciona los cambios en la consistencia fecal se observan dentro de 72 horas. El medicamento se sigue administrando hasta que el bolo fecal se normaliza. Recuérdese que el bismuto se oxida en el intestino y las heces salen de color negro, lo que no debe confundirse con melena.

## **LACTULOSA, MANITOL, POLIETILENE GLYCOL (PEG)**

La lactulosa también se usa en la terapia de la encefalopatía hepática, Disminuye el pH y la absorción del amoníaco convirtiéndolo en  $\text{NH}_4^+$ , Cuando se ioniza su absorción sistémica disminuye.

En combinaciones como sulfato de sodio, cloruro de potasio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y PEG, Se usa en dosis de 250 mL hasta un litro por animal, considerando el tamaño. Y se usa para limpiar el GI previo a estudios endoscópicos.

## **COLITIS EN EL PERRO Y GATO**

La presencia de colitis se intuye por los síntomas de tenesmo, pujo para defecar, en ocasiones se puede observar sangre en las heces, evacuaciones frecuentes y acuosas. La causa de la colitis es variada. En el bóxer se observa una colitis característica llamada colitis ulcerativa histiocítica. En esta se observa un estado inflamatorio de la mucosa rectal y colónica la cual da lugar a la diarrea. En los ataques agudos se puede recurrir a la medicación con prednisolona.

## **TRASTORNOS HEPATICOBILIARES**

En la inflamación aguda del hígado se observa la presencia de vómito con dolor, pérdida de apetito deshidratación y puede presentarse una ictericia. Cuando la hepatitis es crónica es más difícil diagnosticarla, se puede observar al perro en un estado de letargo, con pérdida de peso y un apetito muy selectivo. Cuando se diagnostica la hepatitis se recomienda la medicación con antibióticos, diuréticos si existe sobrecarga líquida orgánica y terapia de fluidos si existe una deshidratación. También se considera de utilidad la administración de vitaminas y esteroides anabólicos.

## **MEMBUTONE PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS EN EL PERRO Y GATO.**

Este medicamento es recomendable en la hepatitis y en casos de constipación toxemia y septicemia. También se recomienda en los trastornos digestivos causados por fallas hepáticas y pancreáticas. El medicamento aumenta la secreción de bilis, es decir actúa como colerético con una duración de 2 a 5 horas. También aumenta el flujo de las serosidades pancreáticas y aumenta la secreción de tripsina y pepsina.

Cuando se administra por vía intramuscular es muy irritante y se recomienda aplicarlo lo más profundo posible o por inyección intravenosa lenta.

Se precipita al ponerse en contacto con sales de calcio, penicilina procainica y vitaminas del complejo B. Se contraindica en el caso de sospecha de afecciones cardiovasculares. No se recomienda dieta con grasas.

### **INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EN EL PERRO**

Esta afección de preferencia afecta al perro, es raro observarla en gatos, en el perro se hace más evidente en la raza pastor alemán. La enfermedad se hace evidente por pérdida de peso, en ocasiones el perro se encuentra emaciado pero con un apetito voraz. En condiciones de enfermedad severa las heces tienen la apariencia de que la comida no se ha digerido. Existe la presencia de flatulencia excesiva. Por lo general se debe a una atrofia degenerativa del páncreas. Y en ocasiones el páncreas no se desarrolla de una manera normal. El tratamiento se orienta a una terapia de reemplazo con tripsina y pepsina.

### **TERAPEUTICA DE VARIAS AFECCIONES DEL APARATO INTESTINAL**

Los pacientes con los que el veterinario se enfrenta son muy variados en cuanto a su fisiología, lo que obliga a tener presente las características fisiológicas de cada paciente a tratar.

El control terapéutico del tracto gastrointestinal (GI) es complejo pero se basa en dos aspectos importantes uno es el sistema nervioso autónomo y el otro es el sistema endocrino.

Se debe tomar nota de que la simbiosis que existe entre la flora bacteriana y la salud del animal es muy importante para mantener la función digestiva.

#### **Vomito**

La regurgitación representa una pérdida pasiva de alimento que no ha sido digerido, pero que es expulsado al exterior desde el estómago poco después de que el alimento ha sido digerido.

El vómito (émesis) se define como la expulsión forzada de material digestivo hacia el exterior del tracto GI por la boca. Puede suceder en cualquier momento en relación con la ingestión de alimento

Y el material expulsado tiene la apariencia de alimento semi digerido.

Esta disfunción puede ser causante de una deshidratación y como consecuencia provocar un desequilibrio electrolítico.

### **EL USO DE EMÉTICOS**

Estos medicamentos no deben utilizarse en aquellos casos en que el animal:

- 1) Se encuentre inconsciente o convulsionando.
- 2) Halla ingerido sustancias causticas o volátiles
- 3) Ya se encuentre en proceso de vomitar por sí solo
- 4) No tenga la capacidad fisiológica de vomitar (caballo, conejo, roedor)
- 5) Se encuentre en estado de choque o disneico (obstrucción)
- 6) Cuando sus reflejos faringeos se encuentren deprimidos

### **EMÉTICOS DE ACCIÓN CENTRAL**

#### **Apomorfina**

Este medicamento no se puede conseguir en México, pero se anexan las siguientes instrucciones:

Se puede administrar vía saco conjuntival, y la secuencia de vómito se inicia en 10 a 20 minutos después de la administración, puede tener efectos residuales y el vómito puede hacerse presente inclusive después de la terapia. Es el agente de elección en perros.



### **Xilazina**

Este es el medicamento de elección para gatos, el vómito se inicia 3 a 5 minutos después de la medicación, el uso del compuesto en perros es muy controvertido.

## **MEDICAMENTOS DE ACCIÓN LOCAL (en MUCOSA GÁSTRICA)**

### **Jarabe de Ipecacuana**

El vómito se inicia en 10 a 30 minutos, tiene cierto efecto sobre el centro del vómito, es carditóxico además de que provoca salivación y lagrimeo muy fuertes. No se utilice el extracto de Ipecacuana porque es más tóxico.

### **OTROS**

Mostaza, agua oxigenada, agua tibia con sal.

### **ANTIEMÉTICOS**

Se recomiendan solo si persiste el vómito, por lo general solo son de aplicación parenteral.

## **FENOTIAZINAS**

### **Clorpromazina (Torazine)**

Su efecto es central sobre el centro del disparo del vómito, disminuye el vómito durante el movimiento o traslado, pero no tiene efecto sobre el vómito producido por irritación. Puede además producir hipotensión y sedación. Tiene la posibilidad de interactuar con otros medicamentos

### **PROCLORPERAZINA (Compazine)**

**DARBAZINE**, que se administra con un anticolinérgico, produciendo boca seca, pupilas dilatadas, retención urinaria.

## **ANTIISTAMINICOS**

### **Dramamina (Benadril)**

Bloquean el centro de disparo del vómito y son útiles contra el mareo de movimiento. Puede causar sedación.

## **ANTICOLINERGICOS**

### **Escopolamina, glicopirrolato, propantelina (antiespasmódico).**

Estos medicamentos bloquean las terminales nerviosas periféricas parasimpáticas. La atropina y el aminopentamida cruzan la barrera cerebral y ejercen cierta acción sobre el centro de control del vómito. Disminuyen la velocidad del vaciado gástrico lo que puede aumentar el vómito

### **METOCLOPRAMIDA (Reglan)**

Con efecto directo sobre el centro de control del vómito además de que aumenta la motilidad gástrica y constriñe el cardias produciendo anomalías en el comportamiento, puede presentar una ruptura gástrica en el caso de existir una obstrucción.

## PIRENZEPINA

Bloqueador selectivo de receptores M1. En las células de la mucosa gástrica.

La eficacia de la pirenzepina para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal es similar a la de los bloqueantes M no selectivos

## MEDICAMENTOS CONTRA ULCERAS

Es común la presencia de úlceras en el tracto gastrointestinal (GI) de especies pequeñas y grandes. Están asociadas con estados de estrés fisiológico (secreción de cortisol) por problemas en la dieta, o la administración de medicamentos que pueden provocar úlceras.

Los microbios del género *Helicobacter* son causa común de úlceras en humanos, y parece que también están involucradas en las gastritis de los animales.

Entre los medicamentos útiles para el tratamiento de las úlceras se incluyen antagonistas que interactúan con los receptores (antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, antagonistas de los receptores muscarínicos y antagonistas de los receptores para gastrina), agonistas que interactúan con los receptores inhibidores (somatostatina y los análogos de la prostaglandina E), inhibidores irreversibles de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa (inhibidores de la bomba de protones).

## RANITIDINA

Bloqueador H<sub>2</sub>). suprime el efecto estimulante de histamina sobre las células gástricas parietales, disminuye secreción de ácido por el estómago. La Ranitidina aumenta el pH, tiene mayor duración que la cimetidina. La vida media de la ranitidina es mayor que el de la cimetidina, permitiendo menor frecuencia de administración. En caballos la vida media después de la administración intravenosa y oral se reporta que es de 2.8 y 1.4 hs respectivamente.

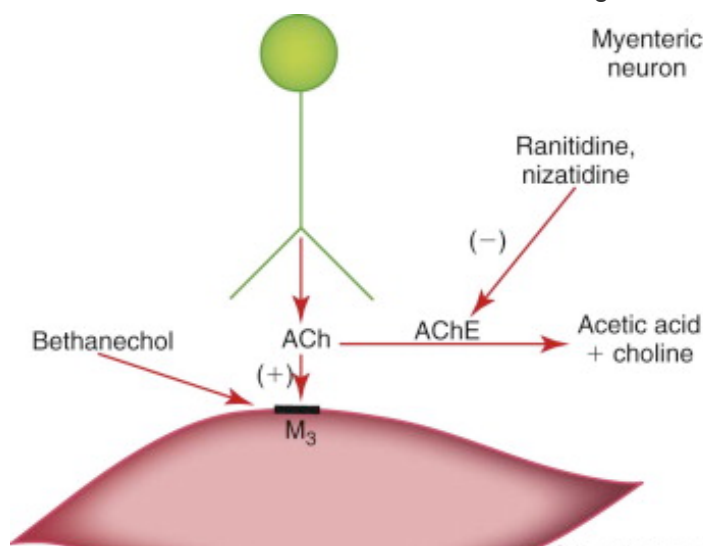
En los caballos la absorción oral de una dosis es de 27%. En perros la vida media se reporta que alcanza las 2.3 y 2.2 hs después de la administración oral y intravenosa respectivamente, por vía oral se absorbe hasta en un 95% en el perro. Mientras que la cimetidina tiene una T<sub>1/2</sub> en perros es de 1.4 hs. En términos del tipo de sal usada tomese ota que la Ranitidina HCl corresponde al 81% de ranitidina pura.

La ranitidina no tiene efectos considerables en el metabolismo del citocromo P450 lo que le confiere un alto grado de seguridad en su uso.

.La ranitidina combinada con nizatidina estimulan la motilidad gastrointestinal (PROKINETICOS) porque

agentes potencian el vaciado intestino efecto es vaciado puede ser observado en esta figura:

En esta



inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa. Como parasimpáticos que esta combinación estimula gástrico y la motilidad del delgado y del colon, pero su mas evidente a nivel del gástrico. Acción que se observar en la siguiente

figura se observa el efecto

del betanecol, la ranitidina y la nizatidina.

La Ranitidina puede producir efectos secundarios no deseables como: Vómito, diarrea, latidos cardiacos irregulares, taquipnea. La ranitidina en gatos es comúnmente usada cuando presentan problemas de náuseas.

No administrar ranitidina en animales en lactación activa.

Efectos secundarios

Tremor muscular, y pueden reaccionar con ketoconazole y itraconazole al administrarse en conjunto, permitiendo una rápida absorción de los antifungicos por la vía estomacal.

### **DOSIS**

PERROS:

esofagitis: 1 - 2 mg/Kg PO cada 12 horas.

gastritis crónicas: 0,5 mg/Kg PO cada 12 horas.

enfermedad ulcerosa: 0,5 – 2 mg/Kg PO/IM/IV cada 8 – 12 horas.

gastrinomas: 1 - 2 mg/Kg PO/SC/IV cada 8 - 12 horas.

GATOS:

En enfermedad ulcerosa: 2,5 mg/Kg IV cada 12 horas; 3,5 mg/Kg PO cada 12 horas.

estimulación de la motilidad del colon: 1 – 2 mg/Kg PO 8 – 12 horas.

EQUINOS:

6,6 mg/Kg PO cada 8 horas.

Potrillos: 6,6 mg/Kg IV cada 4 horas.

### **CIMETIDINA**

Antagonista H<sub>2</sub> bloqua la secreción gástrica y la estimulación cardiaca inducidas por la histamina. Pero puede potenciar el broncoespasmo histaminérgico, Su efecto mas importante es sobre la secreción ácida del estómago útil como efecto anti ulceroso. Se absorbe bien oral, con biodisponibilidad de 60 - 70%, con una T<sub>1/2</sub> de 2 – 3 hs. Inhibe el metabolismo de muchos fármacos como la teofilina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, sulfonilureas, metronidazole, warfarina, imipramina, lidocaina, nifedipina, quinidina. No aplicable IV.

Suprime la secreción acida por 3 a 5 hs en perros.

DOSIS

CANINOS:

Para esofagitis: 5-10 mg/Kg PO cada 6 horas. No debe administrarse con antiácidos.

Para enfermedades ulcerosas: 5-10 mg/Kg IM/IV cada 6 - 8 horas; 4 – 5 mg/Kg SC/IV cada 6 - 8 horas; 5 mg/Kg PO/IV cada 6 horas.

Para gastrinomas: 5 mg/Kg PO/SC/IV cada 6 – 8 horas.

FELINOS:

5 mg/Kg PO cada 6 – 8 horas; 10 mg/Kg IV lenta (más de 30 minutos).

CONEJOS:

Para ulceraciones gástricas: 5-10 mg/Kg PO/IM/SC/IV cada 6 - 8 horas.

EQUINOS:

Potrillos: 1.000 mg en 8 – 12 horas PO/IV/IM. ; 300 – 600 mg PO/IV cada 6 horas.

PORCINOS:

Para tratamiento de úlceras gástricas: 300 mg/animal 2 veces al día.

## **FAMOTIDINE**

Bloqueador H<sub>2</sub> con mayor duración porque se une fuerte a sus receptores, es mas potente que la ranitidine,

DÓSIS

PERROS: .5 – 1 mg/kg PO/C24hs

EQUINOS: 0.4 mg/kg IV/C24hs 3,0 mg/kg PO/C12hs

## **ROXATIDINE**

Es similar a ranitidina

## **INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (PPIs)**

En este grupo el prototipo lo es el **OMEPRAZOLE** (benzimidazolico sustituido) que inhibe el paso final de la secreción ácido gástrica. Se indica para el tratamiento de gastritis, úlceras gástricas y esofagitis en perros, gatos, equinos y en especies exóticas. Útil para prevenir las erosiones gástricas por NSAIDs.

Efectivo para inhibir la secreción ácido gástrica, incluyendo la secreción estimulada por alimentos o cualquier secretagogo.

Es inactivo a pH neutro pero en pH <5 se reacomoda para reaccionar de manera covalente con grupos SH de la enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa, inactivándola de manera irreversible. Una vez presente el omeprazol en la sangre, se difunde a la célula parietal, concentrándose en los canalículos con pH ácido, y ya con carga eléctrica no puede difundirse de regreso. Estos efectos le confieren una alta selectividad antisecretora de ácido gástrico. Al suspender la administración de omeprazole la secreción ácido gástrica se reanuda gradualmente. El autor observa que después de la última dosis de omeprazole en perros con acidez extrema, la secreción ácido gástrica se reinicia en 6 a 10 hs. Combinado con antibióticos se ha usado para infecciones por Helicobacter. En perros y caballos una dosis de omeprazole inhibe la secreción ácida por 3 a 4 días

DOSIS

PERROS: 0.5 – 1 mg/kg oral/C24 hs

EQUINOS: 1 – 1.5 mg/kg PO/C24 hs. POTRILLOS: 4 mg/kg/C24hs suprime secreción por 24 hrs.

### **ESOMEPRAZOLE**

Inhibe la secreción ácido gástrica bloqueando la bomba de potasio en membrana apical de la célula parietal, lo que produce una inhibición de H<sup>+</sup> hacia el estómago, con efectos de larga duración. Se absorbe PO

DOSIS

PERROS: 20 mg/perro c24h PO o 1-2 mg/kg c24h PO; 1 mg/kg IV.

GATOS; 1 mg/kg C24hs PO

EQUINOS: Tratamiento de úlceras: 4 mg/kg una vez al día por 4 weeks PO.

• Prevención de úlceras: 1-2 mg/kg C24h PO.

• Tratamiento de úlceras: Dosis de carga 1 mg/kg PO, seguido de 0.5 mg/kg por día por 14 a 28 días

### **LANSOPRAZOLE**

Más efectivo que el omeprazol pero con efectos farmacológicos iguales, con un efecto en parte reversible sobre la inhibición de H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasa. Se absorbe bien PO, de efecto más rápido

### **PANTOPRAZOLE**

Similar a Omeprazole, más estable en medios ácidos con mayor biodisponibilidad oral, con más duración >24 hs en animales, útil IV para la terapia de úlceras pépticas hemorrágicas y como preventivo de la aparición de úlceras por estrés,

Se ha observado que en perros 1 mg/kg disminuye el pH estomacal a >3 – 4 después de su administración IV con una duración de hasta 24 hs.

**DOSIS**

PERROS Y GATOS: 0.5-0.6 mg/kg x24 hs PO. IV 0.5-1 mg/kg en infusión por 15 minutos

EQUINOS: se han usado dosis como recomendadas para humanos; 0.5 mg/kg q24h IV),

**DEXRABEPRAZOLE y RABEPRAZOLE;** similares a Pantoprazole pero la dosis se puede disminuir en un 50%.

**Medicamentos Antiulceras**

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>
Antácidos	2–10 mL, PO, cada 2–4 hr
Sucralfato	Gatos: 250 mg, bid-tid Perros: 500 mg hasta 1 g, tid-qid Potros: 1–2 g, qid
Cimetidina	Perros: 5–10 mg/kg, PO, qid Caballos: 4 mg/kg, IV, bid; 18 mg/kg, PO, bid
Ranitidina	Perros: 0.5 mg/kg, PO, SC, or IV, bid Caballos: 1.3 mg/kg, IV, bid; 11 mg/kg, PO, bid
Famotidina	Perros: 0.5–1 mg/kg/day, PO or IV Caballos: 0.4 mg/kg, IV, bid; 3 mg/kg, PO, bid
Omeprazole	Perros: 0.5–1 mg/kg/day, PO Caballos: 4 mg/kg/day, PO, para terapéutico; 2 mg/kg/day, PO, para prevenir o evitar recidiva
Misoprostol	Perros: 2–5 mcg/kg, PO, tid-qid

**Antácidos:**

El hidróxido de aluminio, óxido y hidróxido de magnesio y el carbonato de calcio han sido los antiácidos más utilizados. Estos compuestos neutralizan el ácido estomacal y en la reacción se produce agua y una sal neutral. No son absorbidos al sistema orgánico, neutralizan el ácido del estómago formando agua y una sal neutra, también disminuyen la actividad de la pepsina, conjugándose con los ácidos biliares en la luz estomacal y promoviendo la secreción de prostaglandina E<sub>1</sub>.

Se necesita repetir la dosis de manera frecuente lo cual es poco práctico.

## **EL REBOTE ÁCIDO**

Efecto que se presenta al discontinuar la terapia anti úlceras, después de usar medios antagonistas de receptores H<sub>2</sub>

## **MISOPROSTOL**

Análogo sintético de prostaglandina E<sub>1</sub>, se ha empleado en perros para prevenir úlceras en el GI, inducidas por NSAIDs como la aspirina, en aplicación continua. Posee efectos anti inflamatorios y en perros se ha utilizado para el tratamiento del prurito.

Suprime la secreción ácido gástrica inhibiendo la activación de la adenilato ciclase sensible a la histamina, Ejerce una acción protectora celular sobre el bicarbonato y la secreción de moco, aumenta el flujo sanguíneo en las mucosas, disminuye la permeabilidad vascular y aumenta la proliferación celular y su migración.

Es efectivo para prevenir el sangrado del GI y las úlceras por NSAIDs pero no por metilprednisolona y el succinato sódico.

Contraindicado en preñez, produce aborto.

## **DOSIS**

PERROS: 2-5 mcg/kg C12hs PO. En dermatitis Atópica 5 mcg/kg C8hs PO.  
EQUINOS: 5 mcg/kg C8hs PO. Pero puede producir efectos adversos en el GI

## **RANITIDINA**

Bloqueador H<sub>2</sub> utilizado para prevenir y tratamiento de úlceras estomacales e intestinales en perros y gatos. Se puede recetar para problemas de gastritis y en la terapia de reflujo gástrico para mejorar la inflamación y promover la cicatrización.

Como efecto secundario se pueden presentar temblores musculares.

No administrar cachorros en lactación

No presenta efectos secundarios de consideración, es mas caro, y se administra dos veces al día.

## **DÓISIS**

PERROS: 2 mg/kg q8h IV o PO.

GATOS: 2.5 mg/kg q12h IV or 3.5 mg/kg q12h PO.

EQUINOS. 2.2-6.6 mg/kg q6-8h PO. 6.6 mg/kg suprime el ácido estomacal con eficiencia•  
2 mg/kg q6-8h IV.

BECERRAS LACTANDO: 50 mg/kg q8h PO.

### **ANTIÁCIDOS LOCALES.**

Las sales no absorbibles de aluminio, calcio y magnesio tienen como objetivo disminuir el HCl presente en exceso en las úlceras, en casos de gastritis, esofagitis y en acidosis ruminal por sobrecarga de granos. Actúa como laxante además de que ejerce efectos quelantes sobre el fósforo en los casos de pacientes con fallo renal.

Puede causar constipación, en el caso del magnesio puede causar diarrea. Asimismo puede quelar otros medicamentos. En un término de dos horas e inducir el síndrome de reflujo ácido.

### **PROTECTORES DE MUCOSA GÁSTRICA**

#### **SUCRALFATO (CARAFATO)**

Este es un disacárido, se transforma en pasta y cubre la mucosa expuesta, trabaja mejor en medio ácido, por lo cual es recomendable utilizarlo una hora antes de la administración de bloqueadores H<sub>2</sub>.

Se disocia en pH ácido formando sucrosa octasulfato y hidróxido de aluminio, la sucrosa octasulfato se polimeriza en una sustancia viscosa que se une a la mucosa ulcerada, lo que impide la difusión de regreso de los iones hidrógeno, inactiva la pepsina y adsorbe la bilis..

El sucralfato aumenta la síntesis de prostaglandinas por la mucosa, con efectos citoprotectores.

#### **DOSIS**

PERROS: 40 mg/kg PO/C8 -12hs

GATOS: 0.25 g/PO/C 8 – 12hs

EQUINOS: 1 – 2 g/C6hs

### **TERAPIA DE LA DIARREA**

Esto representa un incremento en la fluidez de las heces puede producir por causas de enfermedad presente o no en el tracto gastrointestinal.

Hipersecreción: Desarreglos de la permeabilidad de la osmosis y de la motilidad que pueden dar lugar a una deshidratación, desequilibrio electrolítico y acidosis.

### **FARMACOS USADOS EN PROBLEMAS DE DIARREA**

Es importante enfatizar que en el tratamiento de la diarrea no solo se administran fármacos que actúan sobre el GI, importante es equilibrar la hidratación del paciente, administrar electrolitos, mantener el equilibrio ácido/básico y sobre todo el estado de estrés.

Entre los fármacos anti diarreicos se contemplan los

#### **Narcóticos (Opiáceos)**

Producen contracciones segmentales y promueven absorción intestinal. Promueven secreción en perros y gatos. En gatos y caballos es probable que produzcan una constipación, íleo y además sedación o excitación.

Entre los medicamentos opiáceos a utilizar se encuentran los siguientes:



**Difenoxilato (Lomotil) con atropina  
Kaolin, pectina con paregórico.  
Loperamida**

MEDICAMENTO	DÓSIS
Opiáceos	
Codeine	0.5–1.0 mg/kg, PO, C8–12h
Morfina	0.05–0.1 mg/kg, IM, SC, C8–12h
Diphenoxylato (Lomotil®)	0.1–0.2 mg/kg, PO (PERROS), C8–12h o 0.05–0.1 mg/kg, PO (GATOS), C12h
Loperamide (Imodium®)	0.1–0.2 mg/kg, PO, C8–12h
Paregoric	0.05–0.06 mg/kg, PO, C12h
Anticholinergic drugs	
Propantheline (Pro-Banthine®)	0.25–0.5 mg/kg, PO, C8–12h
Aminopentamide (Centrine®)	0.01–0.03 mg/kg, C8–12h o 0.1 mg/cgato PO, IM, SC, C8–12h
Diphemanil (Diatha®)	1.8 mg/kg, IM, C12h

**FARMACOS ANTIDIARREICOS AUTONÓMICOS**

Los medicamentos autonómicos anticolinérgicos muscarínicos pueden ser

**AMINAS TERCIARIAS**

Atropina

Escopolamina

**AMINAS CUATERNARIAS**

Metil escopolamina

Usopropamida

Proapantelina

Glicopirrolato

**Anticolinérgicos antiespasmódicos**

**Aminopentamide, metoescolamina, hiosciamina, Probantene**

Este tipo de medicamentos solo funcionan si la diarrea es causada por un intestino con aumento en su motilidad, pueden además como efectos secundarios precipitar resequedad de las membranas mucosas y retención de orina.

## **PROTECTORES Y ABSORBENTES**

Estos medicamentos cubren la mucosa y también absorben bacterias y toxinas, por lo cual son muy útiles para controlar diarreas y son de gran ayuda en el tratamiento de los envenenamientos.

### **SUBSALICILATO DE BISMUTO (Peptobismol)**

Se transforma en carbonato de bismuto y salicilato, recubre la mucosa pero además es detectable en los rayos X. Recubre a la mucosa.

Considerado útil para el control de la diarrea aguda por E. Coli, absorbe toxinas bacterianas, con ciertos efectos protectores sobre el estómago y el intestino. El salicilato presente en su formulación ejerce una acción antiinflamatoria, contiene 9 mg de salicilato por ml. La dosis oral recomendada en humanos (dos cucharadas) contiene 300 mg de salicilato.

Se observa en perros y gatos que el salicilato presente en el Peptobismol se absorbe hacia el sistema casi en su totalidad, sin afectar a los gatos que son susceptibles al los salicilatos. Las heces salen de color negro después de la administración de Peptobismol.

Cuando existe la presencia de Helicobacter, lo ataca, siendo útil en estos casos.

En especies mayores se ha usado sobre todo becerras y potrillos con buenos resultados.

### **KAOLIN PECTINA**

Contiene silicato de aluminio y pectina. Se considera demulcente y adsorbente, relacionado con la conjugación de toxinas bacterianas, endo y enterotoxinas, pero no se conjuga con toxinas de E. coli

#### **DÓSIS**

PERROS: 1 a 2 mL/kg C6hs

EQUINOS Y BOVINOS: 180-300 mL C2-3hs PO

BECERRAS Y POTRILLOS: 90-120 mL C2-3hs PO.

## **LAXANTES**

Los laxantes pueden ser suaves o fuertes recibiendo por este motivo el calificativo de catárticos o purgantes. Estos tienen como función para aliviar y prevenir las constipación al ablandar las heces y aumentado la peristalsis.

### **AGENTES SALINOS HIPEROSMÓTICOS**

Las sales de magnesio y fosfato toman agua del sistema orgánico y de esa manera ablandan las heces y estimulan la peristalsis cuando se administran por vía oral y rectal. Pueden inducir estados náuseas o cólicos intestinales además de trastornos electrolíticos relacionados con el  $-PO_4$  y el  $_Ca$ , sobre todo en gatos.

Entre estos medicamentos se pueden mencionar los siguientes:

### **HIDRÓXIDO DE MAGNESIO**

#### **SULFATO DE MAGNESIO**

#### **DOSIS:**

PERROS: Como anti ácido 5-10 mL/perro C4-6hs PO. Como catártico: 15-50 mL/perro C24hs PO.

GATOS: Como anti ácido: 5-10 mL/gato C4-6hs PO. Como catártico: 2-6 mL/gato C24hs.

BOVINOS Y OVINOS: 1 g/kg PO

### **AGENTES EXPANSORES DE VOLUMEN CELULOSA NO DIGERIBLE O HEMICELULOSA.**

Estos producen muy pocos efectos secundarios y se utilizan para prevenir o en el tratamiento de la constipación y de la obstrucción.

### **Lubricantes**

Entre estos se mencionan a los aceites y estos tienen como objetivo lubricar el tracto gastrointestinal. Presentan muy pocos efectos secundarios y se recomiendan en el tratamiento de las impactaciones

Los más utilizados son el **ACEITE MINERAL** y la **VASELINA**.

### **ACEITE MINERAL**

Aumenta el contenido de agua de las heces y actúa como lubricante, se administra PO en caballos con sonda naso esofágica, en equinos aumenta el paso de la heces y se usa en problemas de impactación y constipación

DOSIS

PERROS: 10-50 mL/Perro q12hs PO.

GATOS: 10-25 mL/Gato C12hs PO.

EQUINOS Y BOVINOS. 500-1000 mL hasta 2-4 L para caballo o vaca adulta por sonda estomacal

OVINOS Y PORCINOS: • 500-1000 mL PO COMO SEA NECESARIO

### **Surfactantes**

Estos disminuyen la tensión superficial acción fisicoquímica que le permite atravesar las barreras acuosas y se utiliza en conjunto con lubricantes.

### **Irritantes**

Estos tienen como función irritar la pared del tracto gastrointestinal, entre estos se mencionan el aceite de ricino y la fenofaleína.

### **Estimulantes del tracto gastrointestinal**

Estos provocan un aumento de la motilidad gástrica y también de las secreciones entéricas, unos son de acción directa como el **dexpantenol** y la metoclopropamida.

Se utilizan en el tratamiento del íleo y en la retención de gases y fecal.

### **Colinérgicos indirectos**

Entre estos se mencionan a los anticolinesterásicos como la neostigmina. Se utilizan en el tratamiento de la atonía ruminal y del íleo. Por su acción anticolinesterásica pueden provocar síntomas de estimulación muscarínica como salivación excesiva.

### **Enzimas digestivas**

Estas se utilizan en los casos de insuficiencia pancreática que necesitan de un tratamiento a base de enzimas para ayudar a la digestión correcta, se administran antes de los alimentos.

## ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GÁSTRICA (PROKINETICOS)

Los problemas en el GI son el resultado de muchos factores, que pueden ser directos o indirectos, alterando la función del GI, como el almacenamiento de la ingesta, mezclado, y dispersión de alimentos y el impulso aboral (hacia la boca). Entre estas causas se pueden mencionar obstrucciones mecánicas, como un vólvulo, y otras de tipo funcional, como las inflamaciones del GI a nivel de las mucosas, de origen viral o bacteriano.

Los fármacos prokinéticos tienen como objetivo aumentar la motilidad del GI, provocando contracciones del músculo liso del intestino.

Es importante realizar un diagnóstico acertado usando todos los medios posibles (Radiografías, ultrasonido, tomografía, etc) porque un uso inadecuado de estimulantes del GI puede también causar efectos no deseados.

El objetivo de los medicamentos estimulantes del movimiento gastrointestinal (PROKINETICOS) es: aumentar el desplazamiento de la ingesta presente en el GI. Sin embargo es bueno recordar que el sistema entérico funciona de manera independiente

### FARMACOS PROKINETICOS

FARMACO	Dosis
Metoclopramida	Perros y gatos: 0.2–0.5 mg/kg, PO o SC, tid; 0.01–0.02 mg/kg/hr, IV infusion Equinos: 0.125–0.25 mg/kg, diluido en 500 mL de solución IV en 60 mins
Domperidone	0.1–0.5 mg/kg, IM; 0.5–1 mg/kg, PO
Cisapride	Perros: 0.1 mg/kg, PO, bid Gatos: 2.5 mg/gato, bid para gatos <5 kg, y 5 mg/gato >5 kg
Erythromycin	0.5–1 mg/kg, PO, bid
Ranitidine	1–2 mg/kg, PO, bid
Nitazidine	2.5–5 mg/kg, PO, bid
Lidocaine	Equinos: 1.3 mg/kg, IV, rápido seguido de una infusión de 0.05 mg/kg/min

### METOCLOPRAMIDA

Antagonista central y periférico de receptores 5-HT<sub>3</sub> y agonista de 5-HT<sub>4</sub> produciendo efectos en el GI y en el SNC. Aumenta la liberación de acetilcolina, estimulando la actividad y coordinación funcional esofágica, gástrica, pilórica y del duodeno. El tono de esfínter esofágico, estimulando las contracciones gástricas, relajando el píloro y el duodeno. La metoclopramida puede ser útil en el vómito en perros, cuando se presenta después de la administración de antibióticos y secuelas de parvovirus. Efecto debido a que atraviesa la barrera cerebral y hace efecto en el centro coordinador del vómito

En cachorros puede ser de utilidad en la intususcepción, pero para esto es recomendable hacer el diagnóstico correcto de parvo. No útil en perros con dilatación gástrica

#### DOSIS

EQUINOS: 0.125-0.25 mg/kg/hr añadido a fluidos IV para problemas de íleon posoperatorio

BECERRAS Y BOVINOS: no recomendable

#### CISAPRIDE

Agonista de 5-HT<sub>4</sub>, se ha utilizado para el tratamiento de reflujo gástrico, astroparesis, íleon y constipación. Sobre todo para el tratamiento de la regurgitación, íleon, constipación y megacolon en gatos. No cruza la barrera cerebral,

Promueve la liberación de Acetilcolina en las terminales nerviosas del plexo mientérico, antagonizando la acción inhibitoria de la serotonina en el plexo mientérico, aumentando la motilidad del GI y de la frecuencia cardiaca, Su efecto prokinético es mayor que el de metoclopramide, aumentando la motilidad del colon, del esófago, estómago y intestino Delgado, es útil sobre todo para el manejo de la estasis gástrica, la constipación idiopática y el íleon posoperatorio en perros y gatos. También en gatos con bolas de pelo y en perros con megaesófago idiopático con vómito frecuente, y es mejor que otras terapias.

#### DÓSIS

PERROS; 0.1-0.5 mg/kg C8-12hS PO 1 mg/kg IV para evitar reflujo gastroesofágico durante la anestesia

GATOS: 2.5-5 mg/gato c8-12hs PO

EQUINOS: 0.1 mg/kg IV.

#### DOMPERIDONE

Antagonista dopaminérgico, se estudia su uso en problemas de agalactia en yeguas con festucosis, La **festucosis** es una enfermedad animal, producida por los alcaloides sintetizados por el hongo *Neothypodium coenophialum*, antes conocido como *Acremonium coenophialum*, hongo endófito que vive en el interior de la especie forrajera *Festuca arundinacea*. Produce distintos efectos sobre los animales que se alimentan de este pasto, especialmente vacunos, equinos y ovinos, que van desde bajas en la producción de leche y carne hasta la muerte del animal. En el consumo de Festuca hongueada se produce un bloqueo de los receptores para dopamina, produciendo un bloqueo en la secreción de Prolactina y progesterona, lo que provoca una disminución de leche y puede afectar la reproducción. La Domperidona ha sido usada con éxito para revertir los efectos tóxicos de este hongo,

Sus efectos farmacológicos son mejores que los de la metoclopramida.

#### DOSIS

PERROS Y GATOS: 2-5 mg/Perro o gato c8-12hs PO (0.05-0.1 mg/kg) has been used.

EQUINOS: En Festucosis y Agalactia 10 días antes del parto 1.1 mg/kg/día PO continuando hasta el día del parto y por cinco días más.

## **LOS ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS COMO PROKINÉTICOS**

La eritromicina y la claritromicina funcionan como agonistas de los receptores a la motilina, con efectos de estimulación colinérgica y no colinérgica. En dosis baja, no antibiótica, algunos macrólidos estimulan los complejos de motilidad migratoria y la peristalsis antigrada en el GI proximal.

La eritromicina ha sido útil en la gastroparesis en humanos. Incrementa el vaciado gástrico en perros sanos, la eritro induce contracciones del estómago hacia el ileum terminal y colon proximal, en el colon inmóvil no parece tener efecto

## **LIDOCAINE iv ip**

Útil en terapia de ileus y duodenitis-yeyunitis proximal en caballos, responden bien dentro de las primeras 12 hs de su administración.

Se considera que suprime el disparo de las neuronas aferentes, y posee efectos anti inflamatorios, y efecto directo sobre el músculo liso del GI.

El autor con colegas Cubanos la ha administrado intraperitonealmente con resultados muy favorables, sobre todo en becerras con infecciones bacterianas agudas, con dolor.

## **ASPECTOS FARMACOLÓGICOS APLICADOS A LOS RUMIANTES**

Entre los conceptos básicos a recordar, que las funciones del rúmen se inician en 3 a 4 semanas de edad y su función se completa entre las 9 y 13 semanas. El pH intraruminal fluctúa en 5.5 a 7. Este pH permite la absorción de ácidos débiles

El control de las contracciones extrínsecas del rúmen retículo se realizan por nervios eferentes vagales provenientes del núcleo vagal dorsal en el SNC.

Las contracciones del GI en rumiantes son parte de los mecanismos de control de su inervación propia; es decir los plexos intramurales.

Mientras que la microbiota se mantenga en equilibrio gracias a las contracciones de su GI y de la dieta correspondiente su función será óptima.

Cuando es necesario medicar a becerras o ovejas, se recurre al cierre de la gotera esofágica, esto se logra por medio de un reflejo vagal, que mantiene cerrada la gotera por hasta 60 segundos. Para cerrar la gotera se puede administrar leche en becerros y corderos, bicarbonato de sodio al 10% PO, sulfato de cobre al 5% en becerras y al 2% en corderas.

Es bueno informar que el agua per se, no es efectiva para cerrar la gotera.

Cuando los rumiantes presentan inapetencia, con una depresión del movimiento sincrónico del rumen, se recurre al uso de ruminos estimulantes como las sustancias amargas, pero su efecto es de poca confianza.

Debido a la inervación colinérgica del GI se pueden usar medicamentos como la neostigmina que es un anticolinesterásico o el betanecol, para aumentar la frecuencia del rúmen en los casos de atonía ruminal, pero el autor considera que, después de usarlos no producen los efectos deseados.

En problemas de acidosis láctica se pueden administrar antiácidos cada 8 a 12 hs, entre estos están el óxido de magnesio, el carbonato de magnesio y el hidróxido de aluminio.

El vinagre se puede usar en casos de indigestiones simples

Cuando el timpanismo se hace presente, se recurre a la sonda esofágica y al trocar permanente.

Cuando el timpanismo es espumoso, se puede administrar poloxaleno o silicona metil polimerizada para disminuir la tensión superficial

## LITERATURA CITADA INTESTINAL

- 1.- Alexander, F.: Veterinary pharmacology, 3rd.ed. Chapter: Drugs acting on the alimentary system. pp. 156-175. Ed. Churchill livingstone, Hong Kong, 1976.
- 2.- Andrea, M., Van Ness, M.M.: Antagonistas de H<sub>2</sub>. In: Manual de farmacoterapia gastrointestinal. Editado por: Van Ness, M.M., Gurney, M.S. pp. 15-64 Ed. Salvat editores. España, 1990.
- 3.- Bank, S., Saunders, S.J., Marks, I.N. Novis, B.H., Barbezat, G.D.: Gastrointestinal and hepatic diseases. In: Drug treatment 2 ed. Edited by: Avery, G.S. pp. 683-759. Ed. Churchill livingstone. Australia 1980.
- 4.- Bowman, W.C., Rand, M.J.: Farmacología. 2a. ed. Capítulo: Tubo digestivo y drogas utilizadas para tratar sus trastornos. pp. 25.1-25.33. Ed. Interamericana. México, 1984.
- 5.- Clark, W.G., Brater, D.C., Johnson, A.R.: Farmacología clínica 12a. ed., Cap: Efectos farmacológicos sobre el tracto gastrointestinal. pp. 414-422. Ed. Médica Panamericana, México, 1990.
- 6.- Crossland, J.: Lewis's Pharmacology 5th ed. Chapter: The pharmacology of the gastrointestinal tract. pp. 639-655, Ed. Churchill livingstone. Great Britain, 1980.
- 7.- Dorsey, T.: Agentes citoprotectores. En: Manual de Farmacoterapia gastrointestinal. Editado por: Van Ness, M.M., Gurney, M.S. pp. 65-78. Ed. Salvat Editores, España, 1990.
- 8.- Dupe, J.R., Goddard, E.M. and Baywater, J.R.: A comparison of two oral rehydration solutions in experimental models of dehydration and diarrhoea in calves. Vet. Rec. 125: 620-624, (1989).
- 9.- Heading, R.C.: Drugs acting on the alimentary system. In: Clinical pharmacology. Edited by: Girwood, R.H. pp. 312-328. Ed. Baillière Tindal. England. 1976.
- 10.- Heath, E.S., Naylor, M.J., Guedo, L.B., Petrie, L., Rousseaux, G.C. and Radostits, M.O.: The effects of feeding milk to diarrheic calves supplemented with oral electrolytes. Can. J. Vet. Res. 53:477-485, (1989).
- 11.- Jenkins, W.L.: Drugs affecting gastrointestinal functions. In: Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th ed. Edited by: Booth, N.H., Mc Donald, L.E. pp. 657-671. Ed. Iowa State University Press. USA, 1988.
- 12.- Kasari, R.T., Woodbury, H.A. and Kasari, M.E.: Adverse effect of orally administered magnesium hydroxide on serum magnesium concentration and systemic acid-base balance in adult cattle. JAVMA. 196:5, 735-742 (1990).
- 13.- Kirk, R.W.: Current Veterinary Therapy. Chapter: Effects of glucocorticoids on the gastrointestinal system. pp. 897-904. Ed. W.B. Saunders Co., USA, 1989.
- 14.- Lawrence, L., Kline, K., Miller-Graber, P., Siegel, A., Kurez, E., Fisher, M. and Bump, K.: Effect of sodium bicarbonate on racing standardbreds. J. Anim. Sci 68:673-677 (1990).
- 15.- Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.: Medical pharmacology 6th ed. Chapter: Gastrointestinal drugs. pp. 324-331. Ed. Lange medical publications, USA, 1978.
- 16.- Neathery, W.N., Crowe, A.N., Miller, J.W., Crowe, T.C., Varnadoe, L.J. and Blackmon, M.D.: Effects of dietary aluminum and phosphorus on magnesium metabolism in dairy calves. J. Anim. Sci. 68:1133-1138 (1990).

17.- Phillips, R.W., Lewis, L.D.: Drugs affecting gastrointestinal motility and ingesta movement. In: Veterinary pharmacology and therapeutics. 4th. ed. Edited by: Meyer, L.J., Booth, N.H. and Mc Donald, L.E. pp. 719-729. Ed. The Iowa State University Press, USA, 1977.

18.- Sheridan, E., Patterson, H.R., Gustafson, E.A.: The drug the nurse the patient. 7th. ed. Chapter: Drugs used for disorders of the gastrointestinal system. pp. 619-644. Ed. W.B. Saunders, USA, 1982.

19.- Van Ness, M.M.: Anti ácidos. En: Manual de farmacoterapia gastrointestinal. Editado por: Van Ness, M.M. y Gurney, M.S.. pp.7-14. Ed. Salvat editores. España, 1990.



## CAPITULO 14. MEDICAMENTOS QUE AFECTAN A LA FUNCION RENAL

Diuréticos

Diuréticos osmóticos

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Derivados de las tiacidas

Diuréticos que no alteran la excreción del potasio

### DIURETICOS

En algunas enfermedades clínicas con acumulo de líquidos en las cavidades y donde la piel es laxa (originando edemas de diferentes magnitudes); obliga, por razones médicas y estéticas, a deshacerse del exceso de líquidos. Para lograrlo se manipula la función excretora del riñón, de tal manera que aumente la excreción de orina. Los medicamentos utilizados con este fin pueden ser tan simples como el agua, o tan complicados como la espironolactona.<sup>1,2,8,9,10,12,16</sup>

Si los diuréticos sólo provocaran la excreción de agua sin solutos, no serían útiles clínicamente como diuréticos.

Su función primaria es aumentar la excreción de sodio. Sin embargo, es conveniente distinguir entre los diuréticos que inhiben la reabsorción tubular de sodio y cloro, llamados saluréticos, de los medicamentos que estimulan otros mecanismos (digitálicos, dopamina, etc.).<sup>2,3,5,6,7,14,15,17</sup>

Los diuréticos son muy eficaces para el tratamiento del edema cardiaco, sobre todo cuando hay insuficiencia cardiaca congestiva (pericarditis traumática). También son útiles para el tratamiento de la ascitis causada por cirrosis, síndrome nefrótico, diabetes insípida, hipotensión y preñez. Por ejemplo, es posible emplear diuréticos en la vaca lechera antes del parto, cuando presenta edemas muy extensos de la ubre. Algunos diuréticos son destinados a usos muy especializados (P. ej., para el tratamiento de glaucoma, hiperpotasemia, migraña, fallo cardiaco congestivo, etc.).<sup>4,8,10,13</sup> En veterinaria son difíciles de medicar en animales de abasto y ahora importantes de diagnosticar en especies menores por el alto nivel de profesionalismo y especialización que han desarrollado.

En la práctica de la medicina veterinaria en pequeñas especies hace de esta una actividad importante para el MVZ, los diuréticos, en cuanto a su uso, y la investigación continua en este campo, obliga al médico veterinario a buscar información sobre los diuréticos en general para no ver limitado su armamentario terapéutico.

### EL CONOCIMIENTO DE LA FISIOLOGIA Y ANATOMIA RENAL ES ESENCIAL PARA COMPRENDER EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS DIURÉTICOS

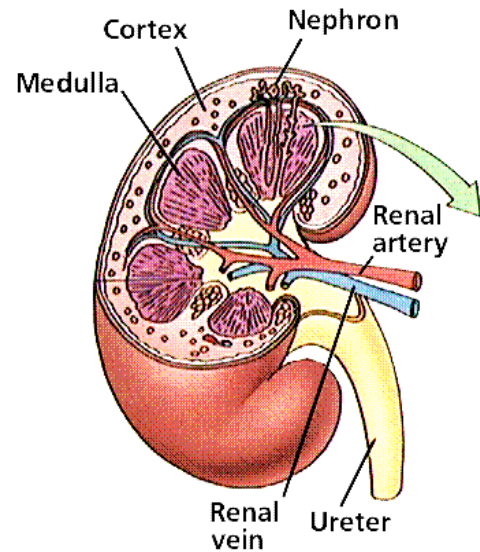
Es importante recordar que el contenido de agua en animales adultos es de 55 a 60% de su peso corporal y en animales juvenes es de 70 a 75%/peso corporal, mientras que en animales gordos (obesos) es de  $\pm 50\%$ . El líquido intracelular (ICF), el mas importante, llega al  $\pm 40\%$  del peso corporal. El líquido extracelular formado por;

Agua plasmática con el  $\pm 5\%$  del peso corporal.

Líquidos intersticiales con el  $\pm 14\%$  del peso corporal.

Líquidos transcelulares con el  $\pm 1$  a  $6\%$  del peso corporal.

El equilibrio del agua es una de las funciones importantes de la homeostasis animal, y este equilibrio esta mantenido por la sed, y el control de la ingestión del agua se realiza por medio de la vasopresina (ADH), que basandose en la osmolaridad y en los cambios



del volumen sanguíneo; entre estos, a mayor osmolaridad, menor será el volumen sanguíneo, lo que obliga a estimular la ingestión de agua por los centros de control y la secreción de ADH, que como respuesta el organismo obliga a una ingestión grande de agua.

Los animales adultos, presentan un ciclo de agua de 50 a 130 mL/kg/día. En este proceso interviene la piel y la superficie corporal, recordando que la piel es el órgano más grande del cuerpo. Mientras más pequeño sea el animal, su superficie corporal será más grande, lo que requiere un ciclo de agua más rápido, efecto que explica por qué la deshidratación es más importante a diagnosticar en animales pequeños (perro, gatos) que en grandes.

### **FISIOLOGIA BASICA DEL RIÑON**

Los riñones son esenciales para la vida. Habitualmente se ingiere una cantidad de agua e iones superiores a las necesidades corporales; siendo eliminado este excedente a través de la orina. Los riñones, por lo tanto, son los encargados de regular el volumen y la composición de los líquidos corporales. Además, a través de la orina también se eliminan productos metabólicos de desecho (incluyendo hormonas inactivadas) y productos exógenos junto con sus metabolitos.

Los riñones tienen también otras funciones, como la producción de hormonas: eritropoyetina, metabolitos activos de la vitamina D, renina y prostaglandinas.

Cada riñón humano tiene aproximadamente un millón de unidades funcionales, las **nefronas**, colocadas en paralelo. La regulación renal del volumen y la composición de los líquidos corporales requiere que, en cada una de estas nefronas, tengan lugar los siguientes procesos básicos para desarrollar su función:

- Filtración glomerular.
- Reabsorción tubular.
- Secreción tubular.

La unidad funcional del riñón es la nefrona, y esta puede controlar la resorción de electrolitos y agua en diferentes partes de su estructura. Su función se inicia en la parte filtrante que es el glomérulo, y sus funciones se realizan en las diferentes partes funcionales como: el tubo convoluto proximal, el asa de Henle, el tubo convoluto distal y los ductos colectores.

En el glomérulo se excretan por filtración la mayor parte de los constituyentes esenciales del líquido extracelular y los productos de desecho orgánico. Sin embargo al realizar esta función cuida de no permitir el desecho de las proteínas plasmáticas, lípidos y muchas sustancias que se encuentran conjugadas a las proteínas.

En la nefrona, se recupera hasta el 99% de la secreción producida en el glomérulo. En el tubo proximal se regresan al organismo del 50 al 60% de los iones y del agua secretados por el glomérulo.

QuickTime™ and a  
decompressor  
are needed to see this picture.

El sodio y el bicarbonato se resorben en forma activa para regresarlo al torrente sanguíneo. Para la resorción del bicarbonato se hace necesario la acción de una enzima; la anhidrasa carbónica. Esta enzima se puede bloquear con algunos diuréticos. Debido a la cercanía del tubo con el glomérulo, la concentración de los líquidos y electrolitos es similar en osmolalidad que la concentración de la sangre y de los líquidos intersticiales. El tubo proximal ejerce función de secreción, extrayendo de la sangre los ácidos y bases orgánicas.<sup>3,6,16</sup> El tubo proximal reabsorbe un 65% de sodio y agua, el sodio se reabsorbe por transporte activo y pasivo, conjugado con glucosa y amino ácidos

Del tubo convolutado proximal el líquido que sobró pasa hacia la parte inicial del asa de Henle, que tiene una función concentradora, es decir; al líquido proveniente del tubo se le extrae el agua en forma pasiva, haciéndolo hipertónico conforme llega a la punta del asa. Después de rebasar el asa, pasa hacia la rama ascendente que se subdivide en porción cortical y medular, y aquí el líquido se vuelve hipotónico. En la parte medular gruesa ascendente existe un sistema de contranporte de cloro-sodio que reabsorben a los iones cloro y sodio; y también a los iones de calcio y magnesio. Lo curioso de esta parte de la rama ascendente es que es impermeable al agua. Lo que obliga a que el sodio resorbido en esta sección produzca un efecto de hipertonicidad. Y este efecto es el responsable de la resorción del agua en el ducto colector. En consecuencia el líquido que llega al túbulo convolutado distal es de características hipotónicas, el cloruro de sodio se reabsorbe y asimismo el Calcio, por influencia este último de la hormona paratiroidea. En este túbulo distal todavía se mantiene la impermeabilidad al agua. Cuando el líquido pasa hacia el ducto colector, entonces el sodio se reabsorbe en forma activa por influencia directa de la aldosterona, y los iones de potasio e hidrogeno son secretados en forma pasiva.

La resorción de agua en este ducto colector está modulado por la hormona antidiurética, que ejerce su efecto aumentando la permeabilidad del ducto colector para que pase el agua con facilidad de regreso al sistema orgánico.

El líquido que sale del ducto colector es lo que se denomina orina propiamente dicha.

El riñón es responsable del mantenimiento del equilibrio de varias sustancias:

Sustancia	Descripción	Túbulo proximal	Asa de Henle	Túbulo Distal	Ducto colector
<a href="#">Glucosa</a>	Si la glucosa no es reabsorbida por el riñón, ésta aparece en la orina, en una condición conocida como <a href="#">glucosuria</a> . Generalmente, esto está asociado con la <a href="#">diabetes mellitus</a> . Al pasar los 180-220mg de glicemia en la sangre, comienza a aparecer glucosa en la orina, siendo el máximo de reabsorción 320mg. Cuando se pasa este nivel, toda la glucosa sobrante se elimina mediante la orina <sup>1</sup>	La reabsorción casi del 100% mediante las <a href="#">proteínas con transporte sodio-glucosa<sup>2</sup></a> ( <a href="#">Apical</a> ) y <a href="#">GLUT</a> ( <a href="#">basolateral</a> ).	-	-	-
<a href="#">Aminoácidos</a>	Casi completamente conservada. <sup>3</sup>	Reabsorción	-	-	-
<a href="#">Urea</a>	Regulación de la <a href="#">Osmolalidad</a> . Varía con la hormona ADH <sup>45</sup>	Reabsorción (50%) mediante <a href="#">transporte pasivo</a>	secreción	-	Reabsorción en los ductos medulares
<a href="#">Sodio</a>	Usa un <a href="#">intercambiador</a>	Reabsorción	Reabsorción (25%,	Reabsorción	Reabsorción (5%,

	<a href="#">Sodio-Potasio</a> , Simportador Sodio- Glucosa, <a href="#">Canales iónicos de Sodio</a> (menos) <sup>6</sup> y <a href="#">canal de sodio epitelial</a>	(65%, <a href="#">isomótico</a> )	grueso ascendente, <a href="#">Simportador Na-K-2Cl</a> )	(5%, <a href="#">simportador sodio-cloruro</a> NCC)	células principales), estimulado por <a href="#">aldosterona</a>
<a href="#">Cloruro</a>	Usualmente sigue al Sodio. Transcelularmente activo y paracelularmente pasivo. <sup>6</sup>	Reabsorción	Reabsorción (Delgado ascendente, Grueso ascendente, <a href="#">Simportador Na-K-2Cl</a> )	Reabsorción ( <a href="#">Simportador Sodio-Cloruro</a> NCC)	-
<a href="#">Agua</a>	Usa <a href="#">Acuaporina</a> . Ver también <a href="#">diuréticos</a> .	Reabsorción de alrededor del 65%	Reabsorción del 20% aproximadamente (descendente) por AQP1	-	Reabsorción de menos del 10% (con <a href="#">ADH</a> , mediante <a href="#">ADH-R2</a> , la que trasloca y activa los canales AQP2)
<a href="#">Bicarbonato</a>	Ayuda a mantener el <a href="#">equilibrio ácido-base</a> . <sup>7</sup>	Reabsorción (80-90%) <sup>8</sup>	Reabsorción (Grueso Ascendente) <sup>9</sup>	-	Secreción (células intercaladas, mediante <a href="#">band 3 y pendorina</a> )
<a href="#">Hidrogeniones</a>	Usa <a href="#">H+ATPasa vacuolar</a>	-	-	-	Secreción (células intercaladas)
<a href="#">Potasio</a>	Varia según las necesidades dietarias.	Reabsorción (65%)	Reabsorción (20%, Grueso Ascendente, <a href="#">Simportador Na-K-2Cl</a> )	-	Secreción (común, mediante <a href="#">Na+/K+-ATPasa</a> , incrementada por la <a href="#">aldosterona</a> ), o Reabsorción (rara vez, con una <a href="#">hidrógeno potasio ATPasa</a> )
<a href="#">Calcio</a>	Usa <a href="#">Ca+2-ATPasa</a> , <a href="#">Intercambiador Sodio-Calcio</a>	Reabsorción (Hormona Paratiroidea)	Reabsorción (Grueso Ascendente) mediante Hormona Paratiroidea <a href="#">transporte pasivo</a>	-	-
<a href="#">Magnesio</a>	Calcio y Magnesio compiten, y un exceso de uno de ellos puede llevar a la excreción del	Reabsorción	Reabsorción (Grueso Ascendente) por gradiente electroquímica dependiente de la	Reabsorción	-

	otro.		absorción de sodio		
<a href="#">Fosfato</a>	Excretado como <a href="#">ácido titulable*</a> .	Reabsorción (85%) mediante <a href="#">Cotransportador Sodio/Fosfato</a> . <sup>2</sup> Puede inhibirse por la <a href="#">hormona paratiroidea (PTH)</a> .	-	-	-

- **Ácido titulable:** es un término que describe los ácidos como el [ácido fosfórico](#) o el [ácido sulfúrico](#), los cuales están involucrados en la fisiología renal. Su uso excluye explícitamente al [amonio](#) (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) como una fuente de ácido, y es parte del cálculo de la excreción neta de ácidos. El término proviene del uso del NaOH en la [titulación](#) ácido-base para estimar la cantidad de ácido titulable.

Los diuréticos son fármacos que aumentan la pérdida urinaria de iones de sodio y de agua, lo que provoca una baja en la concentración del líquido extracelular, esto moviliza los líquidos edematosos del espacio intersticial, para restaurar la perfusión normal de los tejidos y de la función normal de los órganos.

## CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURÉTICOS

### DIURÉTICOS DE AZA (DE ALTO TOPE O EFECTO)

Entre estos destacan la furosemida y la bumetanida, relacionadas con las sulfas. El ácido etacrínico derivado del ácido fenoxiacético, todas son ácidos carboxílicos. La furosemida es la más usada en animales, inhibe la reabsorción de electrolitos en la parte más gruesa del asa de Henle. Son de elección para movilizar líquidos de los edemas por fallo cardíaco congestivo, enfermedades hepáticas y por otras causas de edemas generalizados. Útil en edemas pulmonares, cerebrales o de la glándula mamaria de vacas lecheras al inicio de su lactación. La furosemida aumenta la excreción urinaria de calcio, efecto utilizado en casos de hipercalcemia y en la nefropatía con niveles altos de calcio en perros y gatos.

La furosemida puede combinarse con diuréticos osmóticos como el manitol para mantener el flujo urinario cuando existe una oliguria severa en fallo renal agudo. Cuando se presenta una hemorragia inducida por ejercicio intenso y epistaxis en caballos se usa la furosemida, lo que puede explicarse por un aumento en la capacitancia de los vasos sanguíneos con una disminución de la presión en la aurícula izquierda.

### DIURÉTICOS TIAZIDICOS (BENZOTIAZIDAS)

Entre estos la clorotiazida y la hidroclorotiazida son los más usados en animales, bloquean el cotransporte de Na-Cl en la parte proximal del túbulo distal, útiles en la terapia diurética de larga duración en perros y gatos cuando son medicados por fallas cardíacas como el fallo cardíaco congestivo.

En vaca lechera útiles para el tratamiento del edema pos parto de la ubre

### DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Entre estos está el manitol que es un azúcar alcohol. El glicerol y la urea no son de mucho uso. El dimetil sulfoxido (DOMOSO) ha sido usado en equinos para terapia del edema, y el manitol en perros como terapia de emergencia en casos de envenenamientos.

En perros y gatos el manitol se ha usado sumado a la furosemida en la terapia del fallo renal oligúrico, para expandir el volumen plasmático y la filtración glomerular, como consecuencia se mantiene el flujo de orina, pero es importante monitorear la producción de orina. En Oftalmología Veterinaria el manitol se ha utilizado para disminuir la presión intraocular-

En grandes y pequeñas especies se ha utilizado el manitol con furosemida en la terapia del edema cerebral

### **INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (CA)**

En este grupo se encuentran los derivados de las sulfas como: la acetazolamida, metazolamida y la diclorfenamida, tienen la propiedad de inhibir la CA en los túbulos convolutados proximales, reduciendo el ión hidrógeno para el intercambio Na-H, lo que suprime la reabsorción de  $\text{CO}_2$  aumentando la excreción de  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ , lo que produce una orina alcalina. El riñón trata de mantener el equilibrio iónico, reteniendo el cloro- produciendo una acidosis hiperclorémica, con niveles bajos de  $\text{HCO}^-$  provocando una acidosis metabólica. Esto a la larga, disminuye la diuresis y un estado refractario. Se han empleado en la terapia del glaucoma.

En la actualidad poco se usan.

### **DIURÉTICOS QUE NO AFECTAN AL POTASIO**

A veces combinados con las Tiazidas, el triamtereno y la amilorida para el tratamiento del edema crónico, con lo cual se excreta más sodio sin afectar al potasio.

La espironolactona se ha usado en la terapia del edema refractario combinada con otros diuréticos

### **METILXANTINA**

Estas aumentan el flujo renal de sangre y la velocidad de filtración glomerular, inhibiendo la reabsorción de sodio en el tubo convolutado proximal, los miembros de este grupo son la aminofilina, la teofilina, la cafeína y la tebromina. La diuresis es mayor en herbívoros que en carnívoros.

También producen broncodilatación porque inhiben a los receptores de la adenosina.

### **SALES ACIDIFICANTES**

Por su estructura química disminuyen el pH del líquido extracelular y de la orina, y en el hígado el  $\text{NH}_4\text{Cl}$  es transformado en urea y el  $\text{H}^+$  con el  $\text{Cl}^-$  son amortiguados por el  $\text{HCO}^-$  provocando una acidosis. El aumento de los iones  $\text{Cl}^-$  en el riñón provoca una pérdida de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  con una diuresis moderada. Estos efectos se usan con ventaja para acidificar la orina con el objetivo de disolver o prevenir los urolitos.

### **DIURÉTICOS OSMÓTICOS**

Su acción diurética se basa en el aumento de la concentración sanguínea de sustancias electrolíticas y no electrolíticas, con objeto de rebasar el umbral de filtración renal, sobrepasando la capacidad de reabsorción tubular y provocando su excreción mediante grandes cantidades de agua corporal.<sup>2,5,7,11</sup>

Los diuréticos osmóticos deben filtrarse fácilmente en el glomérulo, su reabsorción tubular es muy limitada y, desde el punto de vista farmacológico, son inertes.

**CLORURO DE AMONIO** (muriato de amonio, sal de amoniaco)

Este medicamento ya no se utiliza como diurético; su uso se ha dirigido hacia el tratamiento de la alcalosis metabólica o de los estados hipoclorémicos.

Está contraindicado para evitar la retención de amoniaco cuando hay insuficiencia hepática grave.

Se debe emplear con mucha precaución en presencia de disfunción renal, además cardíaco o insuficiencia renal.

Si se administra mediante infusión lenta, no debe haber síntomas de sudación, respiración irregular, bradicardia, vómito, calambres o arritmias. Dichos síntomas son característicos de los efectos tóxicos del amoniaco.

El cloruro de amonio también aumenta el flujo de los líquidos respiratorios por irritación refleja de la mucosa gástrica.

Al ser metabolizado por el organismo produce urea y ácido clorhídrico, que de hecho desencadenan el efecto diurético al excretarse por la orina.

Promueve la excreción de medicamentos básicos y potencia los fármacos ácidos (barbitúricos, diuréticos mercuriales, pirazonas, etc.), retardando su excreción renal.

**DÓSIS**

PERROS; 100 mg/kg C12hS PO.

GATOS: 800 mg/Gato, o 20 mg/kg/día mezclados en el alimento.

EQUINOS: Como acidificante: 100-250 mg/kg c24h PO.

**MANITOL**

Este diurético excreta rápidamente por el riñón, se ha utilizado en el gato para la terapéutica de la intoxicación por salicilatos.

No se reabsorbe por el túbulo renal, por tanto aumenta la presión osmótica del líquido tubular y disminuye la reabsorción de agua, y aumenta el flujo de orina. Si se administra en grandes cantidades, puede incrementar la excreción de electrolíticos. Cuando las presiones intracraneal e intraocular están por arriba de lo normal, las disminuye al aumentar la presión osmótica del plasma.

**USOS:** En la prevención y tratamiento de la fase oligúrica de la insuficiencia renal aguda antes de que se presente la insuficiencia renal irreversible.

Para el tratamiento del edema cerebral y del aumento de la presión intracraneal causados por una lesión o traumatismo de la cabeza, o por cirugía prolongada.

Para reducir la presión intraocular del glaucoma agudo congestivo.

En el tratamiento de estados tóxicos agudos provocados por agentes químicos; promoviendo la excreción renal de las sustancias tóxicas.

Para medir la velocidad de filtración glomerular.

El manitol se obtiene como solución hipertónica por infusión, en concentraciones de 5, 10, 15, 20 y 25% en solución de cloruro de sodio al 0.45%.

La dosis a utilizar es muy variable y depende del objetivo terapéutico.

En casos de oliguria, se recomienda una dosis hincada de 3000 mg/kg en solución al 20 o 25%. Si la producción de orina no aumenta, la dosis no debe repetirse por el riesgo de provocar un síndrome hiperosmolar, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar.10,14,16,18



Para reducir la presión intracraneal se administra 1.5 a 2 g/kg en solución al 20 o 25% en un lapso de 30 a 60 minutos; si hay sospecha de una hemorragia intracraneal, no se usa porque empeora el problema.

Por sus propiedades, el manitol solo es administrado por vía intravenosa, porque queda confinado en el espacio extracelular; sólo una pequeñísima cantidad se metaboliza, pero 80% se excreta rápidamente por el riñón. La diuresis deseada se produce en una o dos horas, disminuyendo la presión intracraneal o intraocular en 30 minutos.

Con todos los medicamentos, el manitol puede provocar varios efectos adversos; aunque es raro observarlos, debemos estar prevenidos de su aparición. Los más conocidos son: boca seca, sed, dolor de cabeza, visión borrosa, náuseas, vómito, rinitis, diarrea, diuresis excesiva, desequilibrio electrolítico, acidosis, fiebre, hipotensión, deshidratación, taquicardia y dolor anginoso del pecho.

El manitol está contraindicado cuando se presentan anuria, edema pulmonar grave, insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragia intracraneal, deshidratación intensa, enfermedad renal grave; así como en animales muy jóvenes.

También interactúa con el EDTA, aumentando su velocidad de absorción.

Se ha señalado que la combinación de manitol con kanamicina puede producir sordera.

Si después de una dosis de manitol no se presenta la diuresis, no volver a administrarlo

DOSIS:

CANINOS Y FELINOS: En edema craneal, glaucoma agudo, insuficiencia renal oligúrica: 1 . 2 g/kg C6hs IV en solución al 20%.

### **SAL DE MESA** (cloruro de sodio)

Su uso es muy raro, pero se recomienda añadirlo en la dieta de los animales con problemas de litiasis renal.

### **UREA**

Esta sustancia se filtra, pero no se reabsorbe por el riñón; eleva la presión osmótica de la sangre provocando la movilización de líquidos de los tejidos de la sangre. Se usa para reducir las presiones intracraneal e intraocular. Puede potenciar la acción de los anticoagulantes.

### **DIURETICOS MERCURIALES**

Se llaman así porque son complejos orgánicos que contienen mercurio en el estado divalente (mercúrico). Producen una diuresis rápida y abundante, por lo que son útiles en estados edematosos secundarios a otras alteraciones como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades renales y cirrosis.<sup>11,14,18</sup>

### **MECANISMO DE ACCION**

En un medio ácido se liberan iones  $Hg^{++}$ , que inhiben las enzimas que aportan la energía necesaria para la reabsorción tubular activa de sodio y cloro, causando su excreción disueltos en grandes cantidades de agua.

**USOS:** En el tratamiento del edema grave, secundario a insuficiencia cardíaca congestiva; cirrosis hepática; síndrome nefrótico; fase nefrótica de la glomérulo nefritis.

Esta contraindicado en nefritis aguda o subaguda, deshidratación, insuficiencia renal grave.

Su empleo es exclusivamente parenteral, pero en la actualidad ya no tiene uso clínicamente por el advenimiento de diuréticos nuevos más seguros y confiables.

### **INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA**

Entre éstos se mencionaron **ACETAZOLAMIDA, DICLORFENAMIDA, ETOXZOLAMIDA Y METAZOLAMIDA.**

Son sustancias derivadas de las sulfonamidas y tienen capacidad para interferir con la actividad de la enzima anhidrasa carbónica, bloqueando la hidratación del bióxido de carbono e inhibiendo la formación del ácido carbónico; asimismo, la ionización subsecuente que produce hidrógeno y bicarbonato.

Además de su efecto diurético, también disminuyen la producción de humor acuoso, por lo que ocasionalmente se utilizan para el tratamiento del glaucoma.

**MECANISMO DE ACCION:** Disminuyen la formación de  $H^+$  y  $HCO_3^-$  en los túbulos renales, por tanto, inhiben la reabsorción de  $HCO_3^-$  en el túbulo convoluto proximal y también disminuyen la cantidad de  $H^+$  utilizable para el intercambio de  $Na^+-H^+$  en el túbulo distal y en el conducto colector. Esto aumenta la excreción urinaria de  $Na^+$ ,  $HCO_3^-$ ,  $K^+$  y agua, pero la diuresis producida es limitada. Si estos diuréticos se usan por mucho tiempo, pueden producir una acidosis metabólica por pérdida de  $Na^+$  y  $HCO_3^-$ , disminuyendo posteriormente la acción diurética. Etoxzolamida puede ser útil como terapia antivirulenta modulando la expresión del Regulon y Esx-1-dependientes para la expresar la virulencia del *Mycobacterium tuberculosis*, permitiendo posiblemente un avance en la posibilidad del tratamiento de la tuberculosis. doi:10.1128/AAC.00719-15.

**USOS:** Para coadyuvar en el tratamiento del edema refractario a los diuréticos de uso único.

Combinado con colinérgicos y bloqueadores beta es útil en el tratamiento del glaucoma en el perro, sobre todo en el de ángulo abierto.

### **METABOLISMO:**

Se absorbe rápido después de su administración por vía bucal; iniciando su efecto diurético en 30 a 60 minutos. Se excreta sin cambios o como metabolitos N-dealquilados, algunos de los cuales son activos.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Produce parestesia y mareos. Además, puede ocasionar confusión, miopía, tinitus, malestar, vértigo, xerostomía, debilidad, parálisis flácida, convulsiones, tremor y ataxia. En la piel puede causar fotosensibilización u otros síntomas más leves. En el hígado y riñón puede desencadenar insuficiencia hepática, pancreatitis, poliuria, disuria, glicosuria, hematuria, cólico uretérico y micción frecuente. En los niveles electrolíticos produce hipopotasemia e hiponatremia; pero también causa anemia aplásica, diarrea, vómito y anorexia.

**CONTRAINDICACIONES:** No se usa en enfermedad hepática y renal, preñez, enfermedad pulmonar, insuficiencia adrenocortical y glaucoma crónico de ángulo abierto.

**INTERACCIONES:** Produce una orina alcalina, o puede potenciar la acción de las anfetaminas, catecolaminas y cualquier otro medicamento básico que se reabsorba a nivel renal. Asimismo, puede disminuir la reabsorción de los medicamentos ácidos, disminuyendo su reabsorción tubular renal.

### **DOSIS**

#### **ACETAZOLAMIDA**

**PERROS:** 10-30 mg/kg para terapia del glaucoma y como diuréticos.

En terapia de Glaucoma: 5-10 mg/kg C8-12hs PO.

Como diurético: 4-8 mg/kg C8-12hs PO.

GATOS: 7 mg/kg, C8hs, PO.

EQUINOS: Treatment of Hyperkalemic Periodic Paralysis (HYPP), 2-4 mg/kg PO, every 8 to 12 hours

DICLORFENAMIDA

DÓSIS Dogs and Cats

• 3-5 mg/kg q8-12h PO

METAZOLAMIDA

DOSIS

PERROS Y GATOS: 2-3 mg/kg C8-12hs PO. Si necesario aumentar la frecuencia de administración a C8hs. No la dosis.

### DERIVADOS DE LAS TIAZIDAS/SULFONAMIDAS

Bendriflumetiazida, Benzotiazida. Hidroclorotiazida, Hidroflumetiazida, Meticlotiazida, Politiazida, Triclorometiazida, Quinetazona, Metolazona, Clortalidona, Indapamida

Estos medicamentos se parecen a las sulfonamidas en su estructura química, pero no poseen propiedades antibacterianas.

La mayor parte de estos diuréticos se derivan de un núcleo de benzotiadiacina, de donde deriva su nombre. Algunos diuréticos sulfamídicos, cuya estructura química difiere ligeramente respecto a las tiazidas, tienen propiedades farmacológicas y toxicológicas similares.

Su uso no sólo se dirige al tratamiento de los estados edematosos sino también son útiles para el tratamiento de la hipertensión.<sup>2,6</sup>

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Diurético. Inhiben la reabsorción activa de sodio y cloro a nivel del asa ascendente de Henle, de esta manera el Na<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup> se excretan diluidos en grandes cantidades de agua. Además, poseen una leve acción inhibitoria de la anhidrasa carbónica.

Antihipertensivo. Este efecto se puede deber a una reducción del volumen plasmático y de los niveles séricos de sodio, también puede ser por relajación directa de la musculatura lisa de las arteriolas y a una disminución de la capacidad de respuesta a las sustancias presoras endógenas; posiblemente porque altera la concentración de sodio en los músculos.

**OTROS EFECTOS:** Interfieren con la liberación de insulina y eleva los niveles séricos de ácido úrico; asimismo produce efectos antidiuréticos en presencia de diabetes sacarina.

**USOS:** En el tratamiento del edema concomitante con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción renal y edemas relacionados con la terapéutica esteroide o estrogénica.

Para problemas de hipertensión se emplean solos o combinados con otros medicamentos antihipertensivos.

**METABOLISMO:** Se absorben bien por vía bucal, se usan fácilmente a las proteínas plasmáticas y se excretan por la orina.

**INTERACCIONES:** Potencian a otros diuréticos y agraven la hipotensión ortostática provocada por otros medicamentos.

Antagonizan los efectos de los anticoagulantes administrados por vía bucal, de los vasopresores, hipouricémicos y los antidiabéticos bucales.

Las tiazidas combinadas con corticosteroides acentúan la hipopotasemia, lo que puede acentuar la toxicidad de los digitálicos.

potencia al curare, gallamina y al pancuronium.

### **DIURETICOS QUE ACTUAN SOBRE EL ASA DE HENLE**

Furosemida, Bumetanida, ácido Etacrínico, Muzolimina. Su efecto se ejerce sobre la rama ascendente del asa de Henle provocando una diuresis intensa

Estos son muy eficaces por la vía bucal o parenteral, su efecto diurético es muy fuerte y rápido, por lo cual resulta práctico para tomar muestras de orina en los caballos, inmediatamente después de terminadas las carreras en los hipódromos (furosemida, bumetanida) para las pruebas en busca de drogas.

El efecto diurético se produce eficientemente aun en presencia de desequilibrios ácido básicos y en pacientes con insuficiencia renal.

Su acción se ejerce sobre el asa ascendente de Henle, aunque es probable que actúen en otros sitios, incluyendo los túbulos proximales y distales.

**MECANISMOS DE ACCION** : Inhiben la resorción activa del cloro y, en consecuencia al unirse al contrantransportador  $2\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , disminuye la resorción pasiva del sodio en la porción ascendente del asa de Henle y en otros segmentos de la nefrona. Esto provoca la excreción de sodio, cloro, potasio, hidrógeno y otros electrolíticos que se acompañan de grandes cantidades de agua.

No afectan el flujo renal ni afectan la aldosterona y la anhidrasa carbónica.

**USOS**: Se pueden usar para disminuir el edema de la ubre, antes y después del parto; los edemas relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva; cirrosis hepática y enfermedades renales.

Es útil para aliviar el edema pulmonar agudo y como terapéutica coadyuvante para hipertensión y problemas causales de ascitis.

**METABOLISMO**: Su efecto diurético se establece en 30 a 60 minutos, en caballos hasta en cinco minutos cuando se usa la vía intravenosa; pero, en perros y gatos es más tardado.

Sus efectos máximos se observan en una o dos horas y su efecto diurético puede durar seis a ocho horas.

Tanto la furosemida como la bumetanida y el ácido etacrínico se conjugan con las proteínas plasmáticas, dándoles la posibilidad de actuar por tiempos adecuados.

### **CARACTERISTICAS INDIVIDUALES**

#### **FUROSEMIDA**

Derivada del ácido antranílico, es la más usada, y al igual que las tiazidas posee un grupo sulfonamida no substituido en su estructura química. Diurético de asa.

Además de su acción diurética, también produce pérdida de bicarbonato porque ejerce un ligero efecto inhibitorio sobre la anhidrasa carbónica. Inhibe la resorción de sodio, potasio y cloro. La diuresis con furosemida promueve la secreción de sodio, cloro, potasio, hidrógeno, calcio, magnesio y posiblemente de fosfato,

Ejerce un efecto venodilatador leve, disminuyendo la presión venosa sistémica antes del inicio de la diuresis, sobre todo después de la administración IV, además disminuye la

resistencia vascular renal, en consecuencia aumenta en forma aguda el flujo sanguíneo renal en un 50%

Es importante que su uso sea más cuidadoso para que no se utilice indiscriminadamente en los casos de "mal de orina", procurando primero hacer el **DIAGNÓSTICO**.

Puede producir sordera de diferente intensidad porque puede dañar la porción acústica del nervio auditorio, sobre todo al administrar dosis muy elevadas por vía intravenosa en pacientes que sufren de insuficiencia renal. De manera común se usa en el tratamiento del fallo cardíaco congestivo en perros y gatos. En perros el 45% se excreta en la bilis y el 55% en la orina. Después de su administración IV la diuresis se inicia dentro de los primeros 5 minutos después, con máximo a los 30 mins, con una duración de 2 a 3 hs. Casi toda la furosemida se excreta al final de unas 3 hs. Cuando se administra PO tiene una biodisponibilidad de 40 a 50%, su efecto diurético se inicia 60 mins después, con una duración de 6 hs. En casos de Fallo cardíaco se necesita una dosis mayor en perros.

Los gatos son mas sensibles a la furosemida que los perros.

Cuando existe emergencia como en el edema pulmonar en perros se usan dosis de 2 a 4 mg/kg cada 1 a 6 hs por via parenteral IV, IM ó SC. En gatos 0.5 a 2 mg/kg C1 – 8 hs.

Si la solución de furosemida es amarillosa ya está descompuesta,

**NOTA** Cuando se sospecha del mal de orín en equinos, **NO ADMINISTRARLA SIN ANTES REALIZAR UN DIAGNOSTICO CORRECTO** (Palpación rectal muy necesario para sentir condiciones de la vejiga y de la uretra, por experiencia del autor)

### **TORSEMIDE**

Diurético de aza y boqueador de los canales de cloro, con buena biodisponibilidad, mas duradero que la furosemida, efecto observado en humanos. Con efectos antagonistas de la aldosterona, y efectos antifibróticos en el miocardio

En perros y gatos un décimo de la dosis de furosemida produce buena diuresis con una duracion de 12 hs. Usando dosis de 4 a 8 mg/kg/día.

En equinos (4 mg/kg/día) disminuye la presión a los 6 días de administración, aumentando la concentración de aldosterona, con efectos pre azotémicos y poco efecto en electrólitos. [doi.org/10.1111/jvim.15213](https://doi.org/10.1111/jvim.15213)

Como alternativa a la furosemida en perros que se vuelven refractarios, torsemide es 10 veces mas potente que la furosemida lo que permite bajar la dosis y administrar cada 12 hs calculando la dosis 10 veces menor que la furosemida (0.2 mg/kg)

### **BUMETANIDA**

Similar a la furosemida en cuanto a estructura, mecanismo de acción y usos, pero es más poderosa. Una dosis por vía bucal de 1 mg de bumetanida es equivalente a 60 mg de furosemida; sin embargo, su diuresis máxima no es mayor que la lograda con la furosemida.

Se ha utilizado para la terapia del edema asociado con fallo cardíaco y con problemas renales o/y hepáticos

La dosis es variable, de 1 a 4 mg en especies pequeñas, y de 3 a 10 mg en especies grandes.

### **ACIDO ETACRINICO**

Este diurético comparte con los órganos mercuriales el mismo sitio de acción y ocupa los mismos receptores.

Influencia el flujo sanguíneo renal, redirigiendo la sangre hacia la parte más periférica de la corteza renal y parece que se opone a la acción antidiurética de la vasopresina.

Es un diurético muy poderoso, lo que obliga que su uso sea cuidadoso para evitar problemas de deshidratación. Puede producir hipotensión, trastornos gastrointestinales e hiperuricemia; se debe usar cuando otros medicamentos no han funcionado. MEJOR NO USARLO

### **DIURETICOS QUE NO ALTERAN LA EXCRECION DE POTASIO**

A diferencia de otros, los de este grupo no producen la pérdida del ión potasio por la orina, porque inhiben los mecanismos de intercambio de sodio-potasio en los segmentos distales del túbulo renal. Su poca potencia obliga su uso combinado con otros diuréticos para aumentar la excreción de sodio y agua, y para minimizar la excreción de potasio.

Los diuréticos de este grupo incluyen la amilorida, espironolactona y triamterene.

#### **AMILORIDA**

Ejerce su acción sobre los segmentos distales de los túbulos renales para disminuir la pérdida de potasio. Además de que no es un antagonista de la aldosterona, su actividad diurética es muy débil, así como su acción antihipertensiva.

**USOS:** Combinado con tiazidas o furosemida minimiza la pérdida de potasio o restaura los niveles plasmáticos de potasio a valores normales.

**METABOLISMO:** Después de su administración por vía bucal su efecto diurético se inicia a las dos horas, su efecto máximo se produce seis a nueve horas después, con una duración hasta 24 horas.

Se excreta sin sufrir cambios en la orina y en las heces.

**INTERACCIONES:** Puede disminuir la eficacia clínica de los medicamentos digitálicos.

#### **ESPIRONOLACTONA**

Ejerce un efecto antagónico competitivo con la aldosterona a nivel tubular distal renal inhibiendo de manera competitiva la acción de la aldosterona, que está relacionado con el intercambio de sodio por potasio. Se le considera una antagonista de la aldosterona. Normalmente, la aldosterona estimula las enzimas que aportan la energía necesaria para procesos de intercambio activo. Cuando la hormona es afectada por la espironolactona, el intercambio de sodio por potasio se detiene originando la excreción de sodio y una retención de potasio.

**USOS:** En el tratamiento del edema concomitante con la insuficiencia cardíaca congestiva con presión alta, el aldosteronismo primario, la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico.

**METABOLISMO:** Después de su administración alcanza niveles plasmáticos máximos a las tres o cuatro horas; y su efecto diurético máximo se obtiene a las dos o tres días, con una duración de varios días después de la última dosis.

Se metaboliza casi en un 100%, excretándose en la orina y las heces.

**INTERACCIONES:** Potencia el efecto de otros diuréticos. Los salicilatos pueden antagonizar los efectos de la espironolactona.

En perros dosis de 2 mg/kg produce una inhibición de la aldosterona en un 88%, y reduce el riesgo de morbilidad cardíaca y mortalidad cuando las válvulas cardíacas están afectadas.

Se ha utilizado en el manejo de la cirrosis hepática por inhibición de la ascitis por aldosterona. En gatos se reporta que no es benéfica con cardiomiopatía hipertrófica

### **TRIAMTERENO**

Inhibe la reabsorción activa de Na<sup>+</sup> en el túbulo convolutado distal, reduciendo la fuerza de empuje para la secreción de K<sup>+</sup>, causando un pequeño aumento en la excreción de Na y Cl<sup>-</sup>, independiente del efecto de la aldosterona.

Con efecto similar al de la espironolactona, pero no interfiere con la acción de la aldosterona a nivel renal

Inhibe en forma activa el intercambio de sodio por potasio e hidrógeno en el segmento distal del túbulo renal.

**USOS:** Inhibe en la terapéutica del edema concomitante con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, edema idiopático o edema inducido por esteroides.

**METABOLISMO:** Su absorción por el aparato intestinal es poco confiable, logrando niveles máximos en la sangre dos a cuatro horas después de su administración. Se excreta por vía renal.

**INTERACCIONES:** Puede disminuir la eficacia de los medicamentos antidiabéticos bucales.

**DOSIS**

**PERROS:** 1 – 2 mg/kg C12hs PO

.



**LITERATURA CITADA**

- 1.- Alexander, F.: Veterinary pharmacology. 3th. ed. Chapter: Drugs affecting fluid and electrolyte balance. pp. 26-36. Ed. Churchill Livingstone. Hong Kong 1976.
- 2.- Ama Drug Evaluations. 4th. edition. Edited by: AMA Department of drugs. Chapter: Diuretics. pp. 585-606, USA, 1980.
- 3.- Bowman, W.C., Rand, M.J.: Farmacología 2a. ed. Cap. El aparato urinario: drogas que lo afectan, las funciones del riñón y vías urinarias. pp. 27.1-27.33 Ed. Interamericana. México, 1984.
- 4.- Brown, S.A.: Renal effects of nonsteroidal, antiinflammatory drugs. In: Current Veterinary Therapy. Edited by: Kirk, R.W. pp. 1158-1160. Ed. W.B. Saunders, USA 1995.
- 5.- Clark, W.G., Brater, D.C., Johnson, A.R.: Farmacología clínica. 12a. ed. Cap.: Agentes diuréticos. pp. 383-394. Ed. Médica Panamericana. México, 1990.
- 6.- Crossland, J.: Lewis's pharmacology, 6th ed. Chapter: The kidney: diuretic and antidiuretic agents. pp. 617-638. Ed. Churchill livingstone, Great Britain, 1990.
- 7.- Di Palma, J.R., Di Gregorio, G.J.: Basic pharmacology in medicine. 3th ed. Chapter: Diuretics. pp. 408-420. Ed. Mc Graw-Hill, Singapore, 1990.
- 8.- Gross, D.R.: Drugs affecting fluid and electrolyte balance. In: Veterinary pharmacology and therapeutics 6th. ed. Edited by: Booth, N.H. Mc Donald, L.E. pp. 556-562. Ed. Iowa State University Press, USA., 1988.
- 9.- Jawetz, E.: Antisépticos urinarios. En: Farmacología Básica y Clínica. De: Katzung, B.G. pp. 587-590. Ed. El manual moderno, México, 1984.
- 10.- Krawiec, R.D.: Diagnosis and Treatment of Acquired Canine Urinary Incontinence. Companion Animal Practice 19(8 & 9): 12-20 (1989).
- 11.- Lomax, P.: Diuréticos. En: Fundamentos de farmacología 2a.ed. Editado por: Bevan, J.A. pp. 400-413. Ed. Harla, México, 1982.
- 12.- Matzke, R.G., Halstenson, E.Ch., Opsahl, A.J., Hilbert, J., Perentesis, G., Radwanski, E. and Zampaglione, N.: Pharmacokinetics of Loratadine in Patients with Renal Insufficiency. J. Clin. Pharmacol 30: 364-371 (1990).
- 13.- Moreau, P.M., Lappin, M.R.: Pharmacologic management of urinary incontinence. In: Current Veterinary Therapy. Edited by: Kirk, R.W. pp. 1214-1223. Ed. W.B. Saunders USA, 1989.
- 14.- Mudge, G.H.: Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. In: The pharmacological basis of therapeutics. 6th. ed. Edited by: Goodman, A., Goodman, L.S., Gilman. pp. 892-915. Ed. Mcmillan Publishing Co. USA, 1980.
- 15.- Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.: Medical pharmacology. 6th. ed. Chapters: Diuretics pp. 160-170 and Urinary antiseptic. pp. 588-591. Ed. LANGE. Med. Publ. USA, 1978.
- 16.- Nimmo, F.: Drugs acting on the kidney. In: Clinical pharmacology. Edited by: Girdwood, R.H. pp. 329-341. Ed. Bailliére Tindal. England 1976.
- 17.- Warnock, D.G.: Diuréticos. En: Farmacología Básica y clínica. De: Katzung, B.G. pp. 182-195. Ed. El manual moderno. México, 1984.
- 18.- Wright, N., Robson, J.S.: Renal diseases. In: Drug treatment 2a. ed. Edited by: Avery, G.S. pp. 800-845. Ed. Churchill Livingstone, Australia 1980.

## **CAPITULO 15. TERAPIA CARDIOVASCULAR**

El sistema cardiovascular representa una obra de arte, debido a su diseño y la interacción que realiza con todo el organismo. En estado de salud tiene un relación estrecha con el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino, relación que tiene el objetivo universal de mantener la homeostasis.

En la actualidad pandémica los avances en la tecnología ha sido un factor clave para el desarrollo de esta especialidad, sobre todo en pequeñas especies como el perro y el gato y en especies de alto valor zootécnico como los equinos.

LA INVESTIGACIÓN NO TIENE FRONTERAS, MUCHOS MEDICAMENTOS NUEVO Y VIEJOS SE USAN EN ESTA ESPECIALIDAD, SE INFORMA DE ALGUNOS

Antes de instituir una terapia relacionada con el sistema cardiovascular se hace necesario reiterar en un **DIAGNÓSTICO ACERTADO BASADO EN LA ANAMNESIS EXHAUSTIVA.**

Se tiene que seguir por lo menos los siguientes pasos:

- **Evaluar el estado de los animales** a través de un exhaustivo **examen físico** para detectar posibles síntomas de una enfermedad cardiovascular, como dificultades respiratorias, cansancio, apatía o intolerancia a la actividad física.
- **Realizar y analizar los exámenes complementarios** que le permitan detectar alteraciones más específicas para corroborar el diagnóstico, entre ellos la **radiología** para descubrir posibles malformaciones en el corazón y los pulmones, la **electrocardiografía** para estudiar la actividad eléctrica cardíaca y la **ecocardiografía doppler** o ultrasonido cardiaco para analizar el funcionamiento del corazón.
- **Diseñar el plan de tratamiento más adecuado** para cada caso, ajustándolo a la patología y las características del animal, lo cual también puede incluir la práctica de procedimientos más complejos, como **laciurugía cardiovascular**, que comprende desde la reparación de defectos cardíacos congénitos y el cateterismo cardíaco hasta la

valvuloplastia aórtica y el implante de marcapasos en animales con insuficiencia cardíaca.

- **Elaborar planes de prevención de salud cardiovascular** para optimizar el funcionamiento cardíaco, prevenir posibles alteraciones y mejorar el estilo y la calidad de vida de los animales.

La enfermedad cardíaca se puede definir como cualquier anomalía estructural, microscópica o macroscópica, del corazón que puede conllevar a un fallo cardíaco.

El fallo cardíaco es un estado patofisiológico que se hace presente cuando el corazón no puede realizar su función normal, y es incapaz de responder a los requerimientos metabólicos de los tejidos, lo que ocasiona que se adapte a tal grado que aumenta su capacidad de bombeo y presión, combinado con las respuestas neuroendócrinas del organismo afectado.

En el corazón se distinguen dos estados fisiológicos:

La precarga, en la cual las fibras musculares se contraen y extienden justo antes de cada contracción. Situación que se correlaciona con el volumen de la sangre dentro del ventrículo justo antes del momento del inicio de la contracción, la precarga está íntimamente relacionada con el retorno venoso

**RECORDEMOS QUE LA AUSCULTACIÓN Y VALORACIÓN DEL PACIENTE ES LO MÁS IMPORTANTE. SI NECESARIO AYUDARSE DE UN ESPECIALISTA**

El examen físico incluye la observación del animal (estado nutricional, frecuencia y ritmo respiratorios), examen de la circulación periférica (pulso arterial femoral, venas yugulares, color de las membranas mucosas o edemas y temperatura rectal) y el examen de la circulación central (examen de la cavidad torácica mediante palpación, percusión y auscultación)

Hay diferencias importantes entre las patologías cardíacas que afectan a perros y gatos:

- La principal patología que afecta a los **perros** es la enfermedad degenerativa crónica de la válvula mitral, que provoca un aumento progresivo de la parte izquierda del corazón.
- En el caso de los **gatos**, la patología cardíaca más habitual es la cardiomiopatía hipertrófica, que consiste en un aumento del grosor de las paredes del corazón.

Por otro lado, determinados defectos cardíacos congénitos son más frecuentes en **razas concretas**:

- Por ejemplo, en **perros de razas medianas y grandes** suele ser más frecuente la cardiomiopatía dilatada (una dilatación progresiva del corazón que disminuye la capacidad de bombear la sangre correctamente y provoca graves problemas respiratorios, cansancio...).
- La enfermedad valvular degenerativa crónica es más habitual en **perros de raza pequeña**.
- Y también hay patologías cardíacas que aparecen más frecuentemente en un **sexo** que en el otro.
- cardiología para perros y gatos es muy importante para conseguir que nuestras mascotas tengan una mejor calidad de vida y prevenir la aparición de problemas cardiovasculares o tratando los existentes.
- Por ejemplo, una de las enfermedades cardíacas que afecta a los perros de pequeño y mediano tamaño es la enfermedad degenerativa crónica de la válvula mitral, lo que hace que la parte izquierda del corazón crezca anormalmente.
- También pueden sufrir cardiomiopatía dilatada, lo que hace que se reduzca la capacidad de la contractilidad cardíaca y el consiguiente aumento de las cavidades del corazón.
- Por parte de los gatos, la enfermedad cardíaca más común es la cardiomiopatía hipertrófica, lo que conlleva a un aumento del espesor de las paredes del corazón.
- Por estas patologías y muchas otras, la cardiología para perros y gatos es UNA ESPECIALIDAD importante, porque ayuda a mantener la salud de nuestros mejores amigos y les proporciona una mayor calidad de vida. Ahora que ya sabes de la importancia de ello, te recordamos que es necesario que las mascotas pasen por revisiones periódicas para evitar la aparición de problemas relacionados con el sistema cardiovascular.

#### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:**

Exámen Clínico: Síntomas: Tos (tos cardiogénica, tos seca cuando el corazón oprime la tráquea)! –

Disnea, Intolerancia al ejercicio! –

Cianosis (mucosas azuladas)! –

Debilidad Síncope (mareo con pérdida de consciencia) Ataxias (imposibilidad de movimiento) Muerte súbitas

Exámen Físico: Síntomas, Mucosas (deben estar rosadas y húmedas) ! –

TRC menor a 2 seg. Auscultación Buscar tonos cardíacos : (Normales, reforzados o atenuados) , observar frecuencia y ritmo, comprobar existencia de posibles soplos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: DE TENER LA POSIBILIDAD DE EQUIPO EN EL CONSULTORIO, DE OTRA MANERA REFERIR A ESPECIALISTA RECONOCIDO  
DIAGNOSTICO POR LA IMAGEN

Electrocardiografía:

Técnica diagnóstica no invasiva que registra el voltaje y la dirección de la actividad eléctrica durante la despolarización y repolarización de las células del músculo cardíaco, representadas gráficamente en lo que respecta al tiempo! El electro no es una prueba concluyente, pues puede que algunos problemas cardíacos no se reflejen en el electro.

Radiología.: Que nos da información sobre el tamaño (podremos ver un corazón grande: Cardiomegalia), localización y silueta del corazón. Dos proyecciones radiográficas, la latero-lateral y la dorso-ventral, aunque también puede incluirse la ventro-dorsal. Control del estado de los pulmones: edema.

Identificar las 5 densidades radiográficas: aire, grasa, tejido blando, hueso y metal.

**INDICE DE BUCKANAN:** Método de comparación de los ejes del corazón con las vértebras, para medir el tamaño del corazón.

Longitud eje mayor (desde la bifurcación traqueal) y longitud eje menor .

Contar desde T4 (explicado en TDI).

El corazón debe ocupar unos 2/3 de la cavidad torácica.

Medidas en "vertebras" Perros: Normal: 8,5-10,5; Boxer: 10,3 - 12,6;

Labrador retriever: 9,7 - 11,7; Cavalier spaniel: 9,9 - 11,7.

Gatos: (corazón con forma de almendra - mas alargado) normal : 7,5!

Hurones: normal: 3,7 a 4,1.

Ecocardiograma: (Ecografía de corazón, sonidos cardiacos.) Estudio del corazón a partir de ultrasonidos, donde un transductor emite ondas de sonido de alta frecuencia (en un rango entre 2 y 10 mhz ), y una vez que éstas atraviesan el tejido cardíaco vuelven hacia el transductor y lo transforman en una imagen visible en una pantalla. Método diagnóstico no invasivo, seguro, que permite la evaluación anatómica y funcional del corazón y observar en tiempo real la actividad mecánica cardíaca, permite valorar el tamaño del corazón y determinar patologías como las cardiomiopatías, el conducto arterioso persistente o alteraciones valvulares (1. que abren bien pero no cierran bien. 2. estenosis: cierran bien pero no abren del todo. 3. insuficiencia valvular: ni cierran bien ni abren bien.). La posibilidad de ver la imagen cardíaca entrando entre los espacios intercostales se denomina: Ventanas paraesternales.

Para hacer bien una buena ecografía cardíaca:

Debe haber un perfecto contacto entre la piel y el transductor, y esto se logra mediante un gel que crea una interfase entre ambas superficies.

Se rasuran ambos hemitórax aproximadamente del 3° al 6° espacio intercostal, desde las uniones costocondrales hasta el esternón, evitando de este modo el artefacto que provocan los pelos del paciente.

Luego se aplica alcohol para desengrasar y humedecer la superficie y posteriormente se coloca el gel.

El paciente en ecocardiografías debe estar en vigilia (ni sedado ni tranquilizado, factores que pueden modificar el ritmo normal del corazón y nos oriente hacia un diagnóstico equivocado).

## PATOLOGIAS

**CARDIOMIOPATIA DILATADA (CMD).** Consiste en una alteración progresiva (no remite) de adelgazamiento de la pared ventricular, con dilatación ventricular, disfunción sistólica y diastólica acompañada en muchos casos por una insuficiencia cardíaca.

Disminución de la contractilidad del corazón, lo que se traduce en una reducción importante del volumen ventricular y por lo tanto llevan a una hipotensión arterial con debilidad muscular, intolerancia al ejercicio físico y choque cardiogénico. ¡(la musculatura exterior del corazón en la zona ventricular se vuelve más fina progresivamente. La cámara ventricular cada vez es más grande, y el músculo no tiene fuerza para impulsar la salida de la sangre del ventrículo (que cada vez es mayor porque el ventrículo es más grande. Los tejidos reciben menos sangre al no haber buena salida de sangre).

**CAUSAS CMD** En razas grandes y gigantes (es rara en perros de menos de 15 kg), ligada a factores genéticos, sobretodo en boxer, Dogo alemán, Dobermann, Terranova, Dogo de Burdeos. En hurón es la patología cardíaca más frecuente.

En gatos se observa en casos raros y sólo en gatos de edad avanzada. El riesgo de aparecer aumenta con la edad y la media de edad de perros afectados oscila entre los 4 y 8 años. Estudios recientes indican una proporción 2:1 de machos sobre hembras.

**SIGNOS CLINICOS CMD:** Taquiarritmias ventriculares (latido en galope), Intolerancia al ejercicio físico

Insuficiencia respiratoria: Debilidad, letargia, agotamiento. Pérdida de masa muscular, caquexia (el ritmo del latido es tan elevado en reposo que adelgazan mucho). Ascitis (líquido en la cavidad abdominal en diferentes proporciones).

Edema de abdomen. Los problemas del lado derecho del corazón producen ascitis en los pulmones. Los problemas en la parte izquierda del corazón producen ascitis en todo el organismo!

**TERAPIA CMD:**

Antiarrítmicos, Diuréticos: Furosemida, Correcto manejo de la dieta que incluye la restricción del sodio (para evitar la acumulación de fluidos) y suplementos, complementando con Vitamina E=antioxidante, Aceites de pescado=aceites cardioprotectores, Omega 3, omega 6, sardinas y pescado azul en la dieta)

**CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA FELINA (CMH)**

Enfermedad progresiva que afecta al miocardio, en el que se da un engrosamiento de sus paredes reduciendo el volumen de la cámara ventricular. (sobre todo el ventrículo izquierdo)

Durante la diástole la sangre, que no puede ingresar normalmente en el ventriculo afectado, genera una dilatación de la aurícula izquierda (o ambas) (sangre que no entra en el ventriculo y vuelve a la auricula. En la auricula ya está entrando sangre nueva así que la auricula se dilata).

Este retorno de sangre a la auricula provoca un éstasis sanguíneo y una posible lesión endotelial, inician el mecanismo de coagulación y riesgo de tromboembolismo (se forman coagulos y hay riesgo de que estos coagulos viajen por el organismo) No suele darse en perros.

CAUSAS DE CMH: Existe un factor racial : Maine Coon, Persa, Bosque de Noruega. Edad de aparición: de 3 meses a 1,5 años. Mas incidencia en machos que en hembras.

SIGNOS CLÍNICOS DE CMH: Disnea por edema pulmonar y ocasionalmente derrame pleura. Parálisis de algún miembro o generalizada y muerte súbita son el resultado de un trombo embolismo sistémico (un coagulo que es arrastrado por el torrente sanguíneo ). Otros síntomas: Letargia, tendencia a esconderse , anorexia y vómitos.

TRATAMIENTO DE CMH. Evitar el estrés: ya sea terapéutico (al administrarle medicamentos), La visita al Veterinario les causa estrés.

Descanso, Beta-bloqueantes, Diuréticos en caso de edemas! - Prevención de tromboembolismos con heparina sódica. Si hay dolor: AINEs.

### **ESTENOSIS PULMONAR**

Estenosis: Conductos aéreos mas pequeños de lo norma, Malformación congénita. Desarrollo inadecuado de la válvula pulmonar , lo que origina un estrechamiento de la misma, o del conducto que va desde el ventrículo derecho del corazón a la arteria pulmonar. La sangre tiene dificultad para atravesar por esta válvula, y aumenta la presión en el ventrículo derecho, limitando además el flujo sanguíneo que debe llegar a los pulmones. (Es posible que la válvula esté afectada, o el conducto que la sostiene restringe su función).

CAUSAS DE ESTENOSIS PULMONAR:

Razas con mayor incidencia: Beagle, Boxer, Chihuahua, Cocker Inglés, Bulldog Inglés, Bullmastiff, Samoyedo, Schnauzaer miniatura y Westy. Mas incidencia en machos que en hembras.

Es rara en gatos.

TRATAMIENTO DE ESTENOSIS PULMONAR. Tratamiento conservador= Beta Bloqueadores. Tratamiento Quirugico = Valvuloplastia. La Valvuloplastia: consiste en un Balón cilíndrico muy resistente en su extremo que se introduce a traves de un acceso vascular hasta el punto de estenosis guiado por fluoroscopia. Una vez el balón se hincha de tal forma que, aumenta el tamaño de la luz de la zona estenosada.

### **ESTENOSIS AORTICA (Estenosis SubAortica ESA)**

En los perros suele darse más en el conducto de la válvula , en vez de la válvula aortica en sí. Malformación congénita. Desarrollo inadecuado de la válvula aórtica o de su conducto, lo que origina un estrechamiento de la

misma y / o del conducto que va desde el ventrículo izquierdo del corazón a la arteria aorta. La sangre tiene dificultad para atravesar la válvula, y aumenta la presión en el ventrículo izquierdo, limitando además el flujo sanguíneo general. CAUSAS: Razas con mayor incidencia: Boxer, Rottweiler, Pastor alemán, Terranova, y Golden Retriever y Gigantes en general. Mayor incidencia en machos que en hembras. Es rara en gatos.

**SIGNOS CLINICOS DE ESA:** Intolerancia al ejercicio, Síncope ICC (Insuficiencia cardíaca congestiva) = todo el corazón (derecho e izq) tiene una insuficiencia cardíaca (observando cardiomegalia en todo el corazón)!

**TRATAMIENTO DE ESA.** Igual que tratamiento en la estenosis pulmonar.

Tratamiento conservador= Beta Bloqueantes, Tratamiento Quirúrgico = Valvuloplastia: Valvuloplastia: Inserción de un Balón cilíndrico muy resistente en su extremo que se introduce a través de un acceso vascular hasta el punto de estenosis guiado por fluoroscopia. Una vez que el balón se hincha aumenta el tamaño de la luz de la zona estenosada.

#### **DEFECTO SEPTO INTERVENTRICULAR (DSV)**

Malformación congénita: Presencia de un orificio en el septo interventricular que permite el paso del flujo sanguíneo de un ventrículo al otro. Defecto aislado, también formando parte de anomalías más complejas como el conducto arterioso persistente o la estenosis sub-aórtica. Razas con Predisposición: Bulldog inglés, baseet hound, westy y caniche.

**TRATAMIENTO PARA DSV:** Tratamiento conservador: Cardiotónicos.

Diuréticos, Antiarrítmicos. Tratamiento Quirúrgico: (operación a corazón abierto) Para la Creación de una estenosis pulmonar supra-avalvular para reducir el flujo a través del defecto.

**CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE (PDA).** Fisiológicamente funcional en la vida fetal permite que la sangre impulsada por el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar pase a la arteria aorta directamente, evitando la circulación pulmonar. Al nacer (con las primeras respiraciones), el conducto arterioso se estenosa y se vuelve fibrosa transformándose en el ligament arterioso, que mantiene unidas la arteria pulmonar y a la aorta durante toda la vida del individuo. En los individuos que este conducto no se cierra al nacer, el conducto permanece permeable, y existe un flujo de sangre del sector de mayor presión hacia el de menor presión. Inicialmente el flujo es de la aorta hacia la arteria pulmonar con sobrecarga en la circulación pulmonar y corazón izquierdo. CAUSAS PDA: La Cardiopatía congénita más frecuente en perros de las Razas: pastor alemán, bichón maltés, caniche, collies, pomerania y Yorkshire. En hembras más predisposición que en machos.

**SIGNOS CLINICOS:** Intolerancia al ejercicio, Disnea, tos, edema pulmonar, Fatiga, Mucosas cianóticas, Taquicardia (de compensación, para oxigenar)

**TRATAMIENTO PDA:** Tratamiento conservador: Cardiotónicos!

Vasodilatadores! Diuréticos! - Tratamiento Quirúrgico: 1. Ligadura de DA (cirugía corazón abierto). 2. Oclusión por cateterismo (colocar un tapón en ese punto)!

#### **ENFERMEDAD VALVULAR MIXOMATOSA**



Cardiopatía adquirida más frecuente en el perro. Proceso degenerativo no infeccioso de la válvula mitral, cuyo signo característico es la presencia de un soplo de regurgitación. Se presenta más en perros que en gatos. Razas con posibilidad de presentarse: (todos perros pequeños): Caniche, teckels, Chihuahua, Yorkshire, Cavalier King Charles Spaniel y mestizos toy. Perros menos de 20 kgs. Aparece entre los 8 y 10 años de vida!. **SIGNOS CLINICOS DE ESTA ENFERMEDAD:** Intolerancia al ejercicio, Tos seca (tos cardiogénica), Taquipnea, estrés respiratorio (respiración superficial), Ascitis leve, Hipoperfusión en reposo, síncope. **TRATAMIENTO Enfermedad Valvular Mixomatosa:** Betabloqueantes, Vasodilatadores, diuréticos (recomendado en presencia de edema).

Para orientar más la terapia cardiovascular recordemos que en fisiología del corazón, se discuten sus propiedades inotrópicas, que son:

**Inotropismo** o capacidad de contracción. Cambio de concentración de Ca<sup>2+</sup> citoplasmático durante la sístole ventricular

**Cronotropismo**, también llamado automatismo.

**Dromotropismo** o conductividad.

**Batmotropismo** o excitabilidad.

AL IDENTIFICAR EL SITIO AFECTADO SE PUEDE DECIDIR LA TERAPIA ADECUADA

ENSEGUIDA UN CUADRO RESUMEN DE LA FISIOLÓGIA CARDIOVASCULAR DONDE CADA TÉRMINO EXIGE LEERLO PARA RECORDAR SU SIGNIFICADO Y SU IMPORTANCIA

SINOPSIS DE LA FISIOLÓGIA CARDIOVASCULAR	
CORAZÓN	<p><b>Gasto Cardíaco</b></p> <p>Ciclo cardíaco, Gasto Cardíaco Frecuencia cardíaca Volúmen Latido Volúmen diastólico</p> <p>Volúmen sistólico final, Poscarga, Precarga, Ley de Frank-Starling, Curva de función cardíaca, Curva de retorno venoso, Diagrama de Wiggers, Diagrama de Presión volúmetrica</p>
	<p><b>Ultrasonido</b></p> <p>Acortamiento Fraccional = (Dimensión diastólica final, Dimensión sistólica final) / Dimensión diastólica final,</p> <p>Calculo del area de válvula aortica, <b>Fracción</b> de eyección, Índice Cardíaco</p>
	<p><b>Frecuencia cardíaca</b></p> <p>Marca paso Cardíaco, <b>Cronotrópico</b> (Frecuencia cardíaca), <b>Dromotrópico</b> (Velocidad de Conducción), <b>Inotrópico</b> (Contractilidad), <b>Batmotrópico</b> (Excitabilidad), Lusitropíc (Relajación)</p>
	<p>Sistema de conducción, Electrofisiología Cardíaca, Potencial de Acción, <b>cardíaco</b> auricular <b>ventricular</b>, Período</p>

		refractorio Efectivo  <a href="#">Potencial</a> del marcapaso, Electrocardiografía Onda P intervalo PR Complejo QRS Intervalo QT Segmento ST Onda T  Onda Onda U  Sistema de referencia Hexaxial
	<b>Presión de cámaras</b>	Venosa Central, Auricular derecha <a href="#">ventricular</a> , Arteria pulmonar Eje izquierdo <a href="#">atrial</a> <a href="#">ventricular</a> <a href="#">Aortico</a>
	<b>Otras</b>	Remodelación Ventricular
<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR  /  HEMODINAMICA</b>	<b>Flujo sanguíneo</b>	Compliansa Vascular resistencia Pulso <a href="#">Perfusión</a>
	<b>PS Presión Sanguínea</b>	Presión del pulso <a href="#">Sistólica</a> <a href="#">Diastólica</a> Presión media arterial presión venosa yugular Presión del Portal venoso
	<b>Control de Presión sanguínea</b>	Baroreflejo Sistema Kinina-kalikreina Sistema Renina-angiotensina <a href="#">Vasoconstrictores</a> <a href="#">Vasodiladores</a> Autocontrol  <a href="#">Miogénico mecanismo</a> Tubuloglomerular retroalimentación autocontrol Cerebral Paraganglios Cuerpo Aortico Cuerpo Carotid Célula Glomus del cuerpo carotídeo y aortico

## ASPECTOS BASICOS DE LA FARMACOLOGÍA CARDIACA WRITER TRISTAN WALKER

EN LA TERAPÉUTICA CARDIOVASCULAR ENCONTRAMOS 7 CLASES DE MEDICAMENTOS AGRUPADOS EN FUNCIÓN DE SUS EFECTOS FISIOLÓGICOS:

1. **Fármacos Inotrópicos**
  1. Glicósidos Digitálicos
  2. Aminas Simpatomiméticas
  3. Fosfodiesterasa Inhibitors
2. **Fármacos Vasodiladores**
  1. Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina
  2. Antagonistas de receptores Angiotensina II tipo 1
  3. Vasodilatadores de acción directa
  4. Bloqueadores de los canales de Calcio
  5. Nitratos Orgánicos
3. **Fármacos Anti-adrenergicos**
  1. Inhibidores adrenérgicos Centrales
  2. Antagonistas de las terminales nerviosas Simpáticas
  3. Antagonistas periféricos Alfa adrenérgicos
  4. Antagonistas de receptores Beta-adrenergicos
4. **Fármacos Anti-arritmicos**
  1. Anti-Antiarritmicos Clase I
    1. Antiarritmicos Clase IA
    2. Antiarritmicos Clase IB
    3. Anti Arritmicos Clase IC

2. Antiaarrítmicos Clase II
3. Anti arrítmicos Clase III
4. Anti arrítmicos Clase IV
5. Adenosina
5. **Diuréticos**
  1. Diuréticos de aza
  2. Diuréticos Tiazida
  3. Diuréticos ahorradores de Potasio
6. **Fármacos Anti-trombóticos**
  1. Inhibidores de Plaquetas
  2. Fármacos Anti-coagulantes
7. **Fármacos controladores de Lípidos**
  1. Inhibidores HMG CoA Reductasa
  2. Agentes conjugadores de ácido biliar
  3. Niacina
  4. Fibratos

#### BREVE RESEÑA DE FARMACOS CARDIACOS

##### Fármacos Inotrópicos

Aumentan la fuerza de la contracción ventricular, se utilizan cuando la función sistólica del miocardio está afectada. A pesar de que estos fármacos presentan diferentes tipos de efecto farmacológico, todos tienden a mejorar la contracción cardíaca aumentando la concentración de calcio intracelular, lo que provoca que la interacción entre la actina cardíaca con la miosina se vean proporcionalmente aumentadas, lo que produce un aumento en el gasto cardíaco y del volumen por latido.

##### GLICOSIDOS DIGITÁLICOS

El más común es la digoxina, que inhibe la actividad de la Na-K ATPasa del sarcolema, aumentando la concentración intracelular de sodio, provocando un incremento en el gradiente de sodio en el sarcolema, aumentando el intercambio de Na/Ca, aumentando la disponibilidad del Ca<sup>+</sup> para las proteínas contráctiles. Este efecto aumenta la contractilidad y el gasto cardíaco. De manera similar el aumento intracelular de sodio retarda la repolarización disminuyendo la frecuencia sinusal y la conducción aurículo ventricular (AV).

##### AMINAS SIMPATOMIMÉTICAS

Estas simulan el efecto de estimulación del sistema nervioso simpático (SNS). La estimulación de los receptores Beta 1 adrenérgicos produce un efecto inotrópico positivo en el corazón; aumentando la contractilidad; aumenta la frecuencia cardíaca (cronotrópico positivo), aumenta la velocidad de conducción por el nodo AV (dromotrópico) y aumenta la relajación del miocardio durante la diástole (lusitropico).

Los efectos de los agonistas  $\beta_1$  son debidos a la estimulación de la proteína acoplada G. La cual estimula a la adenilciclasa generando AMPc. La estimulación de la proteína G acoplada, activa a las proteico kinasas dependientes del AMPc y de la fosforilación de de las proteínas clave controladoras a nivel de los miocitos cardiacos.

##### EJEMPLOS BREVES DE AMINASAS SIMPATOMIMÉTICAS:

Nombre del fármaco	Información breve
Dopamina	Catecolamina endógena precursora de la epinefrina, con la capacidad de actuar de manera directa o indirecta para aumentar la presión sanguínea. Administrada por infusión continua, con efectos específicos sobre los receptores dopaminérgicos, en concentraciones bajas produce efectos en los receptores $\beta_1$ con un efecto inotrópico y cronotrópico positivos; en concentraciones más altas produce efectos de estimulación en los receptores $\alpha_2$ , produciendo una vasoconstricción y en concentraciones elevadas la dopamina provoca una vasodilatación renal, efecto muy controvertido entre los cardiospecialistas.
Dobutamina	Afecta principalmente a los receptores adrenérgicos Beta1, aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca, mejorando el gasto cardíaco, disminuyendo la resistencia periférica vascular por vasodilatación secundaria. No afecta la vasculatura renal. Es común combinarla con dopamina, considerando la posibilidad de equilibrar los efectos de la resistencia vascular periférica <a href="https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.2.H313">doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.2.H313</a>
Isoproterenol	Agonista selectivo de receptores beta, es una catecolamina sintética, estimula los receptores $\beta_1$ del miocardio y a los receptores periféricos $\beta_2$ . Aumenta la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca estimulando a los receptores $\beta_1$ , a la vez reduce la resistencia vascular sistémica por estimulación de receptores $\beta_2$ . Reduce la resistencia vascular pulmonar, útil en pacientes con hipertensión pulmonar. Su uso requiere de un monitoreo continuo.

Fuentes Hernandez Victor Octavio. Farmacología Veterinaria. Comisión Editorial de la Universidad de Guadalajara. ISBN 970-27-0165-1 2020 EN ACTUALIZACIÓN CONTINUA

**INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA**

Estos fármacos controlan la degradación del AMPc intracelular, cuando los niveles de AMPc aumentan, la concentración de calcio en el sarcoplasma aumenta, efecto que aumenta la fuerza de contracción del corazón; inotropismo positivo; con poco efecto cronotrópico. A nivel vascular el aumento de los niveles de AMPc tienen relación con una relajación o vasodilatación del músculo liso.

**A CONTINUACIÓN ESTUDIEMOS ALGUNOS EJEMPLOS DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA**

FARMACO	FARMACODINAMIA
<b>MILRINONE</b>	Inhibidor selectivo y poderoso de la fosfodiesterasa, puede producir una hipotensión considerable, su uso prolongado puede causar trombocitopenia
<b>AMRINONE</b>	Inhibidor de fosfodiesterasa no selectivo con efectos moderados

**LOS FÁRMACOS INOTROPICOS Y SUS DIFERENCIAS FARMACODINÁMICAS**

CLASIFICACIÓN	FARMACO	EJEMPLO	EFEECTO AGONISTA PREDOMINANTE	EFEECTO EN CONTRACTILIDAD	EFEECTO EN POSCARGA	EFEECTO EN FRECUENCIA CARDIACA
	Glicósidos Digitálicos	Digoxina	n/a Increases intracelular Ca.	↑↑		↓
		Dopamina,	Beta1=DA1>Alpha	↑↑	↑↑	↑↑
		Dobutamina,	Beta1	↑↑	(↓)	↑
		Isoproterenol,	Beta1=Beta2	↑	↓↓	↑↑↑
		Epinefrina,	Beta1=Beta2=Alpha	↑↑	↑↑	↑↑
	Aminas Simpatomiméticas	Norepinephrine	Beta1=Alpha		↑↑	
Inotrópicos	Inhibidores de fosfodiesterasa	Amrinona, Milrinona	n/a Aumentan cAMP, ↑ Ca intracelular y vasodilatación	↑	↓↓	(

**FISIOFARMACOLOGIA DE LOS FARMACOS VASODILATADORES**

El organismo utiliza la vasoconstricción (VC) para compensar el fallo del gasto cardiaco, esta VC es producida por la norepinefrina y la angiotensina II. La constricción venosa puede dar lugar a una congestión pulmonar, por el aumento de la presión hidrostática capilar. Además de que la constricción venosa provoca un aumento de la resistencia vascular, contra la cual el ventrículo izquierdo debe compensar lo que obliga a un menor gasto cardiaco. En consecuencia los fármacos vasodilatadores son mediadores del aumento de la constricción reduciendo los efectos colaterales no deseados de los mecanismos compensatorios realizados por el sistema cardiovascular. Estos fármacos reducen la presión y funcionan como antihipertensivos, los medicamentos vasodilatadores ejercen su efecto en sitios vasculares específicos y unos de ellos pueden funcionar de manera útil en ambos lados del aparato circulatorio, ejemplos de estos son los inhibidores de la Acetilcolinesterasa, los bloqueadores  $\alpha$  y el nitroprusiato de sodio

**FÁRMACOS ANTI ADRENÉRGICOS**

Al estimular los nervios simpáticos se produce una liberación de norepinefrina, la que estimula a los receptores  $\alpha$  o  $\beta$ , estos fármacos interfieren con la función del sistema simpático del SNA.

**FÁRMACOS ANTIARRITMICOS USOS Y CLASIFICACIÓN**

Clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción y otro

El uso de estos fármacos está orientado hacia el control de las causas de taquiarritmias

**Antiarrítmicos clase I**

Bloqueadores de los canales de sodio encargados de la depolarización en fase 0 del potencial de acción, son suclasificados en tres subtipos de acuerdo al grado de bloqueo de los canales de sodio y su efecto sobre el periodo refractario celular

**Antiarrítmicos clase II**

En este grupo se ubican los bloqueadores  $\beta$

Fuentes Hernandez Victor Octavio. Farmacologia Veterinaria. Comision Editorial de la Universidad de Guadalajara. ISBN 970-27-0165-1 2020 EN ACTUALIZACION CONTINUA

**Antiarrítmicos clase III**

Prolongan el potencial de acción con efecto moderado sobre el incremento de la depolarización en fase 0, estos bloquean la corriente depolarizante del potasio durante la fase 2 y 3 del potencial de acción

**Antiarrítmicos clase IV**

Bloquean los canales lentos de calcio lentos del tipo L

**ADENOSINA**

De vida muy corta, útil para eliminar el PSVT de reentrada, conjugándose con receptores específicos para adenosina, activando los canales de  $pK^+$ , la entrada de las corrientes de  $K^+$  hiperpolarizan la membrana celular suprimiendo la depolarización espontánea del Nodo Auriculoventricular y frenando la conducción en este mismo nodo.

**DIURÉTICOS**

Indicados para el tratamiento del fallo cardíaco y de la hipertensión, muy importantes como terapia conjunta anti congestiva, Durante el fallo cardíaco se incrementa la reabsorción renal de sodio y de agua, produciendo edemas periféricos con congestión pulmonar, Liberan los síntomas derivados del exceso de agua en el espacio extracelular.

**DIURÉTICOS DE AZA**

Furosemida/Bumetanida/Piretanida – Torasemida – Ácido etacrínico – Etozolina

A nivel del Aza de Henle inhiben el cotransporte de  $Cl-Na+K^+$  con aumento considerable de la excreción del agua.

Usados en edema pulmonar agudo • insuficiencia cardíaca • hipertensión: solo en urgencias como coadyuvantes. • síndrome nefrótico: son de utilidad en el estado edematoso de síndrome nefrótico. • hipercalcemia • edema de la ubre en bovinos. Eliminar agua tisular para marcar músculos superficiales en animales de exposición. En equinos utilizada para el control de la hemorragia inducida por ejercicio extremo

**DIURÉTICOS TIAZIDICOS**

Inhiben el transporte de  $Na+Cl^-$  en el túbulo convoluto distal

**DIURÉTICOS QUE NO AFECTAN LA EXCRECIÓN NORMAL DEL POTASIO**

Aumentan la pérdida de agua sin afectar al potasio

**DIURÉTICOS OSMÓTICOS**

Útiles en la congestión circulatoria severa con baja producción de orina

En falla Renal Aguda.

- Previene la Anuria y Obstrucción Tubular.
- En Edema Cerebral y en Glaucoma.
- Se utilizan para mantener la diuresis y evitar la anuria en politraumatismos, operaciones cardiovasculares, etc.

**FÁRMACOS ANTI TROMBOS**

Intervienen en la función plaquetaria y en la coagulación, indicados en problemas cardiovasculares, como la angina de pecho y en infarto agudo del miocardio, así mismo, se indican en presencia de trombos venosos relacionados con fibrilación auricular, cardiomiopatía dilatada o en problemas con las prótesis valvulares.

**FÁRMACOS ÚTILES PARA EL CONTROL DE LÍPIDOS**

Indicados para el control fisiopatológico de la aterosclerosis, mejorando la lipodosis y como cardioprotectores inhibiendo el avance de la aterosclerosis

## DÓSIS DE FÁRMACOS CARDIOVASCULARES EN GATOS

Amlodipina	0.625 mg PO QD–BID	Antihipertensivo
Diltiazem	7.5 mg PO TID	Lusitropo (mejora la relajación ventricular), Vasodilatador, Cronotropo negativo
Diltiazem - LA	30 mg PO BID	Lusitropo (mejora la relajación ventricular), Vasodilatador, cronotropo negativo
Enalapril	0.5 mg/kg PO QD	ACEI (CHF, Hipertensión)
Benazepril	0.25–0.5 mg/kg PO QD–BID	ACEI (CHF, Hipertensión)
Atenolol	6.25–12.5 mg PO QD	Cronotropo Negativo, Antiarrítmico, Lusitropo (mejora la relajación ventricular), Antihipertensivo
Esmolol	50–500 (100 usually) µg/kg IV	Cronotropo Negativo, Antiarrítmico, Lusitropo (mejora la relajación ventricular), Antihipertensivo
Sotalol	2 mg/kg PO BID	Antiarrítmico
Procainamide	2–5 mg/kg PO BID–TID	Antiarrítmico
Furosemida	1–4 mg/kg PO BID–q 48 h;	Diurético
Nitroglicerina	2–5 cm topically TID for 24 h	Venodilatador (CHF)
Warfarina	0.1–0.2 mg QD	Anticoagulante
Heparin	250–300 U/kg SQ TID	Anticoagulante
Heparin (bajo peso molecular)	100 U/kg SQ QD	Anticoagulante
Aspirina	40–80 mg q 72 h	Anticoagulante
Clopidogrel	17.5 mg daily	Anticoagulante
Digoxina	0.007 mg/kg PO	Inotropo positivo, Cronotropo Negativo, cronotropo (CHF, SVT)
Taurina	250 mg PO QD	Deficiencia de Taurina
Ciproheptadine	2 mg BID	Preventivo para SAE vasoconstricción

## TERAPIA RECOMENDABLE PARA LOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LOS SÍNTOMAS DE FALLO CARDIACO SISTÓLICO EN PERROS

Retención de líquidos /precarga excesiva	Restringir sales Diuresis	Dieta, no sales Furosemida 1–4 mg/kg SID–TID, IV, IM, SC, o PO o CRI hasta 0.66 mg/kg/min Torsemide 0.2 mg/kg PO SID–TID Hidroclorotiazida o aldactazide 2–4 mg/kg QID–BID PO Clortiazide 20–40 mg/kg BID PO Espironolactona 2.0 mg/kg SID PO
	Venodilatación	Triamterene 2–4 mg/kg/day PO Nitroglicerina 2% unguento 0.5 cm para 5kg TID tópica por primeras 24 horas Captopril 0.5–2 mg/kg TID PO Enalapril 0.5 mg/kg SID–BID PO Benazepril 0.25–0.5 mg/kg SID PO Prazosin 1 mg TID if <15 kg; 2 mg TID en >15 kg peso Nitroprusiato de sodio 1–5 µg/kg/min IV
Aberración Neurohormonal	RAAS	Captopril 0.5–2 mg/kg TID PO Enalapril 0.5–1 mg/kg SID–BID PO Benazepril 0.25–0.5 mg/kg SID PO Espironolactone 2.0 mg/kg/day PO Angiotensin II receptor blocker (e.g., losartan) dosage TBD
	Blunt SNS	Digoxin 0.005–0.01 mg/kg or 0.22 mg/m <sup>2</sup> body surface BID PO for maintenance Propranolol 5–40 mg TID PO

		Atenolol 0.25–1 mg/kg PO <sub>b</sub> Carvedilol 0.1–0.2 mg/kg SID PO, increasing to 0.5–1mg/kg BID over 6 weeks
Poscarga aumentada  No necesario en insuficiencia mitral.	Arterial vasodilation	Captopril 0.5–2 mg/kg TID PO Enalapril 0.5 mg/kg SID–BID PO Benazepril 0.25–0.5 mg/kg SID PO Prazosin 1 mg TID PO if <15 kg; 2 mg TID if >15 kg PO Sodium nitroprusside 1–5 µg/kg/min IV Diltiazem 0.1–0.2 mg/kg IV slowly; 0.5–1.5 mg/kg TID PO Amlodipine 0.1–0.2 mg/kg SID–BID PO Sildenafil 0.5–1 mg/kg SID–BID PO
Contractilidad Diminuida	Respaldo inotrópico Positivo	Digoxin 0.005–0.01 mg/kg or 0.22 mg/m <sup>2</sup> superficie corporal BID PO para mantenimiento Rápido oral: 0.01 mg/kg BID to 0.02 mg/kg TID por 1 día, IV: 0.01–0.02 mg/kg la mitad de dosis IV despues un cuarto IV a intervalos de 30 to 60-mins PRN Dobutamina 1.5–20 µg/kg/min IV por <72 hours Dopamina 2–10 µg/kg/min IV por <72 horas Amrinone 1–3 mg/kg IV seguido de 10–100 µg/kg/min Pimobendan 0.25 mg/kg BID PO

## FARMACOS RECOMENDADOS EN LA TERAPIA DE ARITMIAS CARDIACAS EN PERROS Y GATOS

Amiodarone	Perros: 8–10 mg/kg, PO, BID por una semana y reducir a 5–10 mg/kg PO continuando una al día
Atenolol	Perros: 0.25–1.0 mg/kg, PO, BID Gatos: 6.25–12.5 mg PO, BID
Atropina sulfato	Perros y gatos: 0.02–0.04 mg/kg, SC cada 4–6 hours, o una sola inyección para desafío atropinico
Digoxina	Perros: 0.005 mg/kg, PO, BID diario Gatos: 0.008–0.01 mg/kg PO, cada 48 hs
Diltiazem	Perros: 0.5–1.5 mg/kg, PO C 8 hs Gatos: 1.75–2.4 mg/kg, PO C 8 hs
Esmolol	0.05–0.1 mg/kg IV lenta
Isoproterenol	0.05–0.1 mg/kg IV lenta Isoproterenol 1 mg diluido en 500 mL de 5% dextrosa de solución de Ringer IV 0.5 mL/min a efecto
Lidocaina	Perros: 2–4 mg/kg, IV Gatos: 0.25–0.75 mg/kg, IV
Mexiletine	Perros: 5–7 mg/kg, PO C 8 hs.
Procainamida	Perros: 10–30 mg/kg, PO C 6 hs Gatos: 3–8 mg/kg, PO C 6 hs
Propantheline	0.25–0.5 mg/kg, PO, C 8–12 hs
Quinidine	Equinos: 22 mg/kg, via nasogastrica, C 2 hs hasta la conversion del ritmo sinusal, se han usado hasta 88–132 mg/kg
Sotalol	Perros: 1–2 mg/kg, PO, C 12 hs Gatos: 1–2 mg/kg, PO, C 12 hs
Terbutalina	Perros: 1.25–5 mg/perrp, PO, C 8 hs Gatos: 0.1–0.2 mg/kg, PO, C 12 hs

## FARMACOS RECOMENDADOS EN LA TERAPIA CARDIOVASCULAR EN EQUINOS

FÁRMACO	RECOMENDACIÓN TERAPEÚTICA	DÓSIS RECOMENDABLE/VIA ADMINI
Acepromazina, Disminuye presión por bloqueo periférico α adrenérgico	Vasodilatation en fallo cardiaco congestivo	1.5 mg/kg p.o., bd. o td
Atropina Parasimpato lítico	Bradycardia de origenen	0.01--D.2 mg/kg i.v or s.c.

Bretilium Bloquea canales de K+	Útil en Fibrilación Refractaria ventricular fibrillation	3-5 mg/kg i.v
Digoxin, vasodilatador central vasoconstricción periférica.	Fallo cardiaco congestivo; útil en terapia de fibrilación auricular	2.2j.Lg/kg i.v., b.l.d, o como necesario 11µg/kg p.o., b.i.c.
Dobutamine afecta β1, Aumenta la contractilidad cardiaca y la frecuencia cardiaca estimulando a los receptores beta 1, a la vez reduce la resistencia vascular sistémica por estimulación de receptores beta 2	Hipotensión; choque cardiogénico	1-5 µg/kg/min i.v.
Dopamina agonista receptores para dopamina	Fallo Prerenal; choque cardiogénico	1-5j.Lg/kg/min i.v. or 15j.Lg/kg/min en hipotension severa
Dopexamine	Hipotension en anestesiados	1-5 j.Lg/kg/min i.v
Enalapril, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	Vasodilatación en fallo cardiaco congestivo, regurgitación aórtica	0.5 mg/kg p.o. una al día
Escopolamina, con efecto anticolinérgico	Bradycardia de origen vagal	0.14 mg/kg i.v.
Fenilefrine, con actividad α, β1 y β2 leve	Mantenimiento critico de perfusión	Infusion 0.1-075 µ/kg/min i.v.: no exceder 0.01 mg/kg
Fenitoina, para tratamiento de ectopía ventricular cardiaca. anticonvulsivo útil en control de rbdomiolisis por su efecto estabilizador de membrana	En taquicardia inducida por digoxina, y anticonvulsivo: útil en el control recurrente de rbdomiolisis útil para control de miotonia, rbdomiolisis, y Aritmias cardiacas inducidas por digitalis	7.5mg/kg i.v. 10mg/kg p.o., una diaria
Furosemide	Fallo cardiaco congestivo; Hipertensión pulmonary idiopática equina: Hemorragia pulmonar por ejercicio extremo. OJO monitorear electroltos sobre todo Mg	1-3 mg/kg i.v., b,l,d. o t. i.d, 1-3mg/kg p.o., b.i.d, or t.i.d
Glicopirrolato	Bradycardia of origen vagal	5 µ/kg i.v.
Hidralazine Dilata arterias en forma. Disminuyendo la poscarga, lo que disminuye el volúmen de la regurgitación o de la sangre desviada, mejorando el flujo de la sangre reduces	Útil en la vasodilatación del fallo cardiaco congestivo. OJO Produce hypotension en humanos y en perros	0.5mg/kg i.v.
Lidocaine Antidistritmico	Ventricular tachycardia, puede producir excitación	0.25--D.5mg/kg i.v., total not to exceed 2 mg/kg
Magnesio sulfato, Bloquea los canales de calcio	Torsades des points (picos torcidos) Prolongación del intervalo QT puede causar muerte súbita; taquicardia ventricular refractaria. OJO checar niveles de Mg	Magnesium sulfate 1-2.5 g/min en 10 min para 450 kg; max. dose 25 9 for 450 kg animal
Milrinone fosfodiesterasa tipo III/IV con propiedades vasodilatadoras, aumenta la fuerza de contracción y la velocidad de relajación del miocardio	Hipotensión	0,5µg/kg bolo i.v seguido de 1.5-5 µg/kg/min i.v. para mantenimiento
Norepinefrina	Útil en choque cardiogénico refractario severo	0.1--D.75j.Lg/kg/min i.v.,
Procainamida Antidistritmico	Tauicardia ventricular de elección en el caballo consciente	1 mg/kg/min i.v.: total dose not to exceed 20 mg/kg
Propafenone, bloquea los canales de sodio	Útil en taquicardia	0.5-1 mg/kg i.v. over 5 min
Propranolol Bloqueador β1 y 2	Útil dn taquicardia ventricular y supraventricular refractarias, como efecto adverso de quinidina	0.05--D.16mg/kg i.v., b.i.d, 0.38--D.78 mg/kg p.o., t.i.d,
Quinidina gluconato Prolonga potencial de acción	Acute-onset atrial fibrillation; ventricular tachycardia	2.2mg/kg i.v, every 10min: 12 mg/kg total
Quinidine sulfato	Fibrilación Auricular, puede causar torsades	2.2 mg/kg por sonda nasogastrica C2 h seis dosis



## BREVE RESEÑA REPETIDA DE FÁRMACOS CARDIACOS

### **PROPANTELINA BROMURO**

Con efectos muscarínicos parecidos a la atropina, su efecto vagolítico produce una taquicardia sinusal, salivación, vómito. Se usa para aumentar la frecuencia cardíaca en perros con bradicardia que responden a la atropina y que sus respuestas son variables

### **ISOPROTERENOL**

Estimula a los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  en los nodos sinusal y auriculoventricular, por lo general se usa IV en tratamientos de corta duración. Con efectos rápidos, que desaparecen pronto al suspender la administración. En pacientes con bradicardia de emergencia, por bloqueo auriculoventricular, en el síndrome del seno enfermo, mientras se hace tiempo para colocar un marca paso

### **DIGOXIN**

Estimulando al parasimpático, produciendo un efecto vagomimético en los nodos sinusal, auriculoventricular y del tejido auricular; lo que decelera la conducción por el nodo auriculoventricular aumentando el tono vagal al ventrículo. Se dosifica en base a la masa muscular del paciente, pero a veces el efecto que produce no es suficiente y requiere de añadir un bloqueador de los canales de calcio, como el diltiazem o el atenolol.

Cuando existe fallo cardíaco congestivo o falla del miocardio, es útil primero administrar digoxina para disminuir la frecuencia cardíaca, por sus efectos inotrópicos, y cuando el corazón está estabilizado se puede añadir el atenolol o el diltiazem.

### **Verapamil y Diltiazem**

**Bloqueadores de los canales de calcio, es anti aritmico, el mas usado es el diltiazem para el tratamiento de la taquicardia supraventricular**

### **SOTALOL**

**Bloquea los canales de potasio y los receptores  $\beta$ , efectivo como antiaritmico ventricular y supraventricular lo que lo hace muy útil en pacientes que sufren de las dos arritmias**

### **PROCAINAMIDE**

mechanism of

this action is through direct inhibition of the sympathetic outflow

Útil para disminuir la excitabilidad del miocardio, frenando la velocidad de conducción, prolongando el período refractario a nivel auricular, ventricular y el haz de His de Purkinje. Esta propiedad la hace útil para el tratamiento de las arritmias ventriculares y supraventriculares

#### **QUINIDINA**

En los equinos se ha utilizado desde 1924 como terapia de la fibrilación auricular, tiene la propiedad de disminuir la velocidad de depolarización de las células cardíacas, incluyendo una disminución de la tendencia a la depolarización espontánea de las fibras de Purkinje, convirtiendo la fibrilación auricular en ritmo sinusal. Inhibe receptores  $\alpha$  produciendo vasodilatación

#### **LIDOCAINE**

Útil por vía IV para la terapia de las arritmias ventriculares, disminuyendo la frecuencia del disparo ventricular y la duración del potencial de acción y del período refractario absoluto, aumentando el período refractario relativo, cuidar balance electrolítico, su efectividad se reduce en estados hipokalémicos

#### **MEXILETINE**

Muy parecido a la lidocaina inhibiendo la corriente de flujo de sodio, disminuyendo la velocidad del incremento del potencial de acción, propiedades que la hacen útil para el manejo de arritmias ventriculares crónicas, lo que reduce el número de latidos prematuros y todos los problemas que acompañan a esta disfunción arritmica.

#### **AMIODARONE**

Útil para la terapia de la fibrilación auricular y las taquiarritmias ventriculares en perros, esto debido a que prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario

#### **PIMOBENDAN**

Agente inotrópico Nuevo con propiedades sensibilizantes para el calcio, aumenta la fuerza de la contracción se ha usado en perros no en

#### **DOPEXAMINE**

Análogo sintético de la dopamina con actividad adrenérgica y dopaminoérgica, aumenta el gasto cardíaco y la frecuencia disminuyendo a la vez la Resistencia vascular periférica

#### **NITROGLICERINA** (glyceril trinitrato)

Al biotransformarse en el organismo forma óxido nítrico. Se conjuga con y activa a la enzima guanilato ciclasa en los miocitos, convirtiéndose en guanosina monofosfato (GMP) y en el derivado cíclico cGMP –Cgmp, estimulando la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina produciendo un eflujo de calcio, lo que produce una relajación del miocito, produciendo una vasodilatación

### **FLECAINIDE**

Antidarrítmico, bloqueando los canales rápidos de sodio

### **MAGNESIO**

Útil porque suprime la depolarización posterior temprana (EADs) para controlar las arritmias, debido a que disminuye el influjo de calcio disminuyendo la amplitud de las EADs.

En humanos se ha usado con éxito en el tratamiento de Torsades y lo recomiendan en el infarto agudo del miocardio, angina pectoris y en hipertensión sistémica [doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90025-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90025-0)

## **CAP 16. MEDICAMENTOS QUE EJERCEN SU ACCIÓN SOBRE LAS VIAS RESPIRATORIAS EN DIFERENTES ESPECIES**

### EN LA FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

Los conceptos a recordar son los siguientes:

Estructura y función del pulmón

Ventilación

Transporte sanguíneo de gases

Equilibrio ácido-base

Flujo sanguíneo pulmonar

Intercambio de gases I

Intercambio pulmonar de gases II

Mecánica de la respiración I

Mecánica de la respiración II

Control de la ventilación

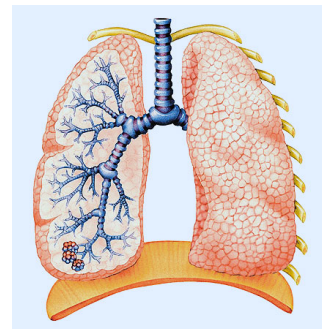
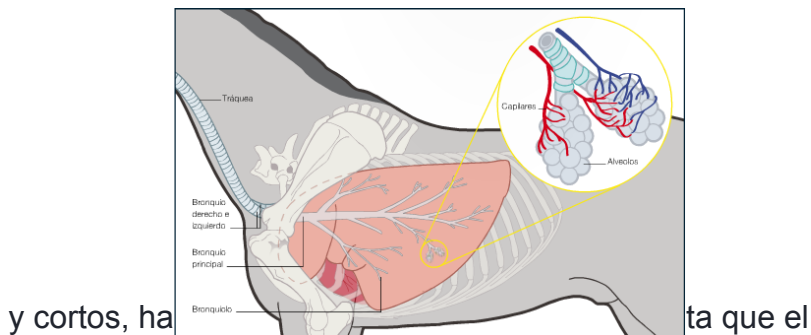
Sistemas de defensa del pulmón

La respiración en condiciones de estrés

Los límites de la respiración

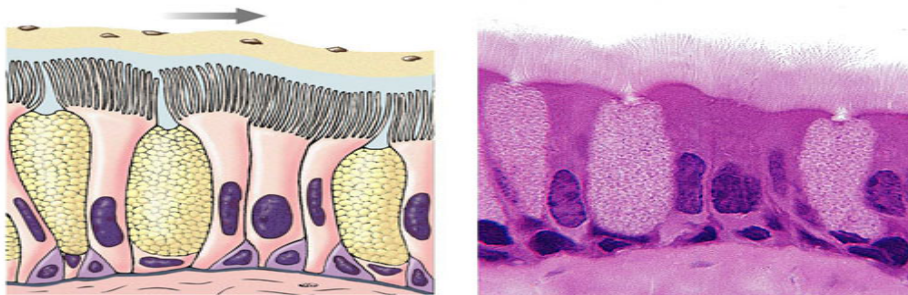
## **EL APARATO RESPIRATORIO: CONCEPTOS IMPORTANTES PARA COMPRENDER EL EFECTO DE LOS FÁRMACOS QUE SE USAN EN SU DISFUNCIÓN (RESUMENES TOMADOS DE LA WEB CON CRÉDITOS CORRESPONDIENTES)**

Aire entra por los orificios nasales, pasa por la faringe y pasa a la tráquea. El epitelio traqueal tiene dos tipos celulares. Unas secretan mucus y las otras tienen cilios que reman hacia el exterior; para expulsan partículas de polvo e impurezas que penetran en el sistema, protegiendo al epitelio respiratorio. La tráquea se divide en dos bronquios, cada uno penetra a un pulmón. Los bronquios se ramifican en bronquiolos cada vez más finos. Los primeros son los bronquiolos terminales; y dan lugar a los bronquiolos respiratorios, que son cada vez más finos



último llega a un alveolo.

La tráquea y los bronquiolos de mayor calibre son bastante rígidos, y su estructura se sostiene por una serie de anillos cartilaginosos. En el epitelio hay células mucosas que, junto con las glándulas submucosas, producen un fluido mucoso que ayuda en el proceso de la humidificación y limpieza del aire inspirado. Este sistema se denomina sistema escalador muco-ciliar, ya que la cubierta de mucus es arrastrada por los cilios de las células epiteliales, empujándole hacia la faringe a una velocidad media de 2 cm/min. En la siguiente figura veamos los cilios y células del escalador bronquial

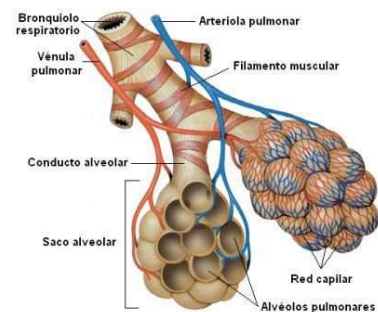


Conforme se van subdividiendo pierden la protección cartilaginosa y sus paredes pasan a estar provistas de musculatura lisa, inervada por el sistema nervioso autónomo sensible a ciertas hormonas y sustancias químicas de origen local. Controlando el grado de apertura de los bronquiolos y el flujo de aire a los alveolos.

Los pulmones envueltos por el saco pleural, que separa al pulmón del resto de estructuras presentes en la caja torácica. Las pleuras están en contacto una con la otra. Producen un fluido intrapleural que las lubrica.

Los alveolos son las estructuras básicas de los pulmones.

De forma esférica y tienen unos poros, poros de Kohn, que conectan alveolos adyacentes y permiten el flujo de aire entre ellos; ese intercambio se denomina ventilación colateral. La anatomía alveolar minimiza la distancia de difusión (se pueden consultar los límites a la difusión de gases en virtud de la ley de Fick). La pared que envuelve a cada alveolo está formada por una sola capa de células muy planas –células alveolares o neumocitos de tipo I- y la pared de los capilares también está formada por una sola capa de células. De esa manera, la distancia que ha de recorrer el oxígeno del aire respirado desde la luz del alveolo hasta los capilares sanguíneos que irrigan el espacio intersticial no supera los 0,25  $\mu\text{m}$ ; es una distancia de difusión ínfima. La red de capilares que



cubre los alveolos es tan densa que se podría decir que una fina película de sangre los envuelve. Además de las células planas antes citadas, en el epitelio hallan acomodado unas pocas células alveolares o neumocitos de tipo II, secretan un surfactante pulmonar, complejo de fosfolipoproteínas que facilita la expansión del pulmón. Los alveolos carecen de musculatura, por lo que no hay intervención pulmonar en el inflado y desinflado del pulmón. Son los cambios en las dimensiones del tórax, que se producen como consecuencia de los movimientos de inspiración y espiración, los que producen la succión del aire desde el exterior y su posterior expulsión. Un tercer tipo celular presente en los alveolos –en este caso en la luz– son los macrófagos para la defensa frente a microorganismos.

Además de minimizar la distancia de difusión, la anatomía pulmonar también maximiza la superficie disponible para el intercambio de gases. Cada pulmón humano tiene  $\pm 350$  millones de alveolos; 700 millones en total. Con una superficie de  $70 \text{ m}^2$ .. [Juan Ignacio Pérez \(@Uhandrea\) AnimaliaAnimaliaAnimalia](#)

La presión que ejerce un gas a una temperatura constante varía en función inversa del volumen que ocupa dicho gas..

En los pulmones de mamíferos el movimiento mareal (de entrada y salida) del medio respiratorio está provocado por cambios de volumen de la caja torácica. Ese volumen cambia debido a la contracción alterna de los músculos intercostales internos y externos, así como del diafragma y de los músculos abdominales. El aumento del volumen se produce como consecuencia de la contracción de los músculos intercostales externos y del diafragma; el esternón se eleva al separarse unas costillas de otras y, como consecuencia, se aleja de la columna vertebral. Al elevarse el volumen de la caja también lo hace el interior pulmonar, por lo que la presión interna disminuye y, dado que la presión exterior no varía (760 mmHg a nivel del mar), el gradiente de presiones produce el flujo hacia el interior. La espiración se produce al relajarse el diafragma y contraerse los músculos intercostales internos y los abdominales. Se reduce así el volumen de la caja, con lo que aumenta la presión intra-alveolar y produce el flujo de aire hacia el exterior.

Los movimientos respiratorios en los pulmones de mamíferos definen una serie de volúmenes y capacidades que sirven para caracterizar el funcionamiento del órgano. La técnica que se utiliza para determinar esas magnitudes es la espirometría, realizada mediante un instrumento que mide el volumen de aire que es desplazado tras la ejecución de diferentes movimientos respiratorios. Se ofrecen a continuación esos indicadores junto con el valor de la media para un caballo y un hombre (las mujeres presentan valores algo más bajos):

- Volumen mareal o Tidal (VM): es el volumen que entra o sale de los pulmones durante una única respiración. [6000 ml; 500 ml]
- Volumen inspiratorio de reserva (VIR): es el volumen extra de aire máximo que puede ser inspirado por encima del volumen mareal en condiciones de reposo. [12000 ml; 3000 ml]

- Capacidad inspiratoria (CI): es el máximo volumen de aire que puede ser inspirado al final de una espiración normal.  $CI = VM + VIR$  [18000 ml; 3500 ml]
- Volumen espiratorio de reserva (VER): es el volumen extra de aire que puede ser activamente espirado mediante la contracción máxima de los músculos espiratorios, en añadidura al que se espira normalmente de forma pasiva al final de una espiración normal típica. [12000 ml; 1000 ml].
- Volumen residual (VR): el volumen mínimo de aire que permanece en los pulmones tras una espiración máxima. [12000 ml; 1200 ml] Como es lógico, este volumen no puede establecerse por métodos espirométricos, puesto que ese aire no puede ser expulsado; se mide mediante técnicas de dilución con algún marcador gaseoso inocuo, como el Helio.
- Capacidad residual funcional (CRF): es el volumen de aire que queda en los pulmones al final de una respiración pasiva normal.  $CRF = VER + VR$  [24000 ml; 2200 ml]
- Capacidad vital (CV): es el máximo volumen de aire que puede desplazarse durante una única respiración tras una inspiración máxima. Se inspira y, a continuación, se espira todo lo que se puede.  $CV = VIR + VM + VER$  [30000 ml; 4500 ml]
- Capacidad pulmonar total (CPT): es el máximo volumen de aire que pueden albergar los pulmones.  $CPT = CV + VR$  [42000 ml; 5700 ml]

En resumen, en una respiración normal, tomamos y expulsamos 0,5 l de aire. En esas condiciones quedan en el interior de los pulmones 2,2 l. No obstante, estos pueden llegar a albergar 5,7 l; y dado que el máximo que pueden intercambiar en un único ciclo respiratorio es de 4,5 l, siempre quedarán dentro de los pulmones 1,2 l sin intercambiar. Prácticamente nunca se desplaza todo el volumen que podría intercambiarse como máximo en un único ciclo, por lo que, dependiendo de las necesidades, inspiramos entre 0,5 l y, en caso de gran necesidad, otros 4 l más. De lo anterior se deriva que en los pulmones siempre hay un cierto volumen de aire con oxígeno (el volumen residual), por lo que incluso durante la espiración y antes de que vuelva a tomarse aire, la transferencia de oxígeno a la sangre no cesa por lo que solo se producen pequeñas variaciones en la concentración sanguínea de este gas al salir de los pulmones.

Por último, merece la pena reparar en la existencia de un volumen de aire que no es fisiológicamente útil. Me refiero al del espacio muerto, un volumen que no participa en el intercambio de gases respiratorios. Ese espacio da cuenta de unos 150 ml. Es el aire que permanece en los bronquios en zonas donde no se produce intercambio de gases o que accede a alveolos mal perfundidos. Para valorar las implicaciones de la existencia de ese espacio muerto, hagamos unas cuentas sencillas.

En condiciones normales respiramos con una frecuencia de 12 min y en cada uno intercambiamos 500 ml de aire. Por lo tanto, la ventilación pulmonar es de 6 l min<sup>-1</sup>. Sin embargo, no todos los 500 ml participan en el intercambio, ya que 150 ml corresponden al espacio muerto. Así pues, la ventilación alveolar –la efectiva a efectos respiratorios- es de 4,2 l min. Por ello, en una situación de necesidad es más rentable elevar el volumen mareal (volumen de intercambio) que la frecuencia

respiratoria. Al subir el volumen mareal la importancia relativa del espacio muerto disminuye, pero al aumentar la frecuencia respiratoria no. Valoraré ahora tres supuestos al objeto de ilustrar esa afirmación.

El primer supuesto corresponde al ejemplo visto antes: una persona que respira con normalidad, con un volumen mareal de 500 ml y una frecuencia respiratoria de 12 min<sup>-1</sup>; su ventilación pulmonar es, como hemos visto, de 6 l min<sup>-1</sup> y su ventilación alveolar de 4,2 l min<sup>-1</sup>. Si esa misma persona decide respirar muy rápidamente (40 min<sup>-1</sup>) y, por ello, hacerlo de forma superficial, podríamos encontrarnos con que su volumen mareal sea de 150 ml; en ese caso, su ventilación pulmonar sería igual que la anterior (6 l min<sup>-1</sup>), pero su ventilación alveolar sería nula (0 l min<sup>-1</sup>), pues el volumen mareal es igual al espacio muerto. En otras palabras, solo intercambiaría con el exterior el aire que se encuentra en las vías respiratorias donde no se produce intercambio de gases. Por el contrario, si optase por reducir su frecuencia respiratoria (a 5 min<sup>-1</sup>, por ejemplo), pero respirando profundamente (con un volumen mareal de 1,2 l, por ejemplo), la ventilación pulmonar seguiría siendo de 6 l min<sup>-1</sup>, pero la alveolar sería de 5,25 l min<sup>-1</sup>. Queda claro, por lo tanto, que la modalidad de respiración (somera, normal o profunda) ejerce un claro efecto sobre la ventilación alveolar que es lo que, a fin de cuentas, importa. Las aves, como vimos en otra ocasión, no tienen estos problemas, porque el aire circula de forma continua en un solo sentido y todo el que pasa por los bronquios participa en el intercambio de gases respiratorios. De ahí su extraordinaria eficacia. Enseguida veamos las constantes respiratorias < 8 min de varias especies:

Bovinos 10 – 30, Equinos 10- 15. Caninos 10-30, Conejos 50-60, ovicaprinos 12-20, Cerdos 8-13, Aves 12-36, humanos 12-16

## **INERVACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS** Olivos-Oré L.A., Barahona MVPanorama Actual Med 2019; 43(421)

### **LAS VÍAS NERVIOSAS AFERENTES**

La presencia de nervios aferentes se restringe a tres tipos de receptores: los receptores de adaptación rápida, los de adaptación lenta (irritación) y las fibras C (bronquiales y pulmonares).

Los estímulos físicos (el aire frío) o químicos (amoníaco, el dióxido de azufre, el humo de tabaco y la capsaicina, así como diversos mediadores inflamatorios endógenos) provocan tos, broncoconstricción y secreción de mucosidad, al actuar sobre receptores de irritación de fibras mielinizadas en las vías respiratorias superiores y/o sobre receptores de fibras C en las vías respiratorias inferiores. Las fibras C pulmonares corresponden a los denominados receptores J y presentan estrecha proximidad a los capilares pulmonares y alvéolos. La estimulación de las fibras C bronquiales produce broncoconstricción refleja, incremento en la secreción de moco en las vías aéreas, hipotensión, bradicardia, respiración rápida y superficial o apnea.



Además, las fibras sensitivas no mielinizadas – asociadas a los receptores de irritación en los pulmones – liberan taquicininas (SP, NKA y NKB) que actúan sobre el músculo liso y sobre las células secretoras e inflamatorias, produciendo inflamación neurogénica. Las fibras C sensitivas no mielinizadas y los receptores de irritación de adaptación rápida, asociados a fibras mielinizadas vagales, desempeñan igualmente una función relevante en este proceso. Los receptores de estiramiento de adaptación lenta controlan la respiración a través del centro respiratorio.

#### LAS VÍAS NERVIOSAS EFERENTES

Dentro de la estructura de inervación del sistema bronquial, se puede destacar en primer lugar un predominio de la inervación parasimpática en la musculatura lisa. El nervio vago proporciona la inervación del tracto respiratorio y sensorial de las fibras pulmonares que se originan en la raíz dorsal de los ganglios, las mismas que recorren alrededor de los nervios simpáticos. El nervio vago se divide en laríngeo superior y recurrente laríngeo, que llevan ambas fibras sensoriales y preganglionares parasimpáticas a la tráquea y los bronquios principales; además, pequeñas ramas vagales proporcionan inervación al resto de las vías respiratorias. Los ganglios parasimpáticos se localizan en las paredes de los bronquios y los bronquiolos mientras que las fibras posganglionares inervan la musculatura lisa de las vías respiratorias y de los vasos y las glándulas sobre las que se libera acetilcolina (ACh), que interactúa con los receptores muscarínicos, desencadenando, a grandes rasgos, las repercusiones funcionales siguientes:

- Los receptores M1, en ganglios parasimpáticos, facilitan la neurotransmisión mientras que en las glándulas incrementan la secreción.
- Los receptores M2 se localizan en las estructuras presinápticas, en la que inhiben la liberación de ACh, y también están expresados en la musculatura lisa bronquial.
- Los receptores M3, una vez activados, promueven el incremento de la liberación de mucosidad en las glándulas, mientras que en el músculo liso participan en la contracción.
- Los receptores M4, localizados en la pared alveolar, controlarían la liberación de surfactante.

El diámetro de las vías aéreas está determinado por el tono bronquial fisiológico, que es complejo y no está completamente estudiado en las diferentes especies. Por ejemplo, en perros y gatos el sistema eferente primario es el sistema nervioso parasimpático y el principal neurotransmisor la ACh, que media un tono basal, que es mínimo en perros y medio en gatos. A pesar de ello, las vías periféricas son más sensibles a la ACh en perros que en los gatos. En general, las vías aéreas en gatos son más sensibles a la ACh, que a la histamina.

Sin embargo, a diferencia de los perros, en el pulmón del gato, se han identificado al menos 5 tipos de receptores sensoriales, clasificados como irritantes

(mecanorreceptores) de tensión que responden a ACh. Los irritantes se encuentran bajo el epitelio respiratorio en las vías aéreas superiores y en gatos en zonas tan distales como los alveolos. El mayor número de tipos y mayor distribución de receptores que responden a ACh podría explicar, parcialmente, la severidad de los signos clínicos asociados con la bronquitis felina, en comparación a la bronquitis canina.

Asimismo, las vías aéreas del perro (en relación a su superficie corporal) son enormes, comparadas con las de los gatos, y los cambios en el tono bronco-motor en perros provocan cambios clínicos relativamente triviales en comparación con el gato.

La velocidad del flujo aéreo es el factor más crítico determinante de la estimulación de los receptores irritantes en las vías aéreas superiores. Una constricción de las vías aéreas suficiente para producir una velocidad de flujo de aire que exceda el umbral específico produce tos refleja y broncoconstricción mediadas vagalmente. Las vías aéreas también se ocluyen por moco y edema o por mediadores químicos liberados en infecciones de vías aéreas superiores.

En cuanto a la inervación simpática, se puede indicar que resulta irrelevante funcionalmente en términos del mantenimiento fisiológico del tono bronquial. Las fibras nerviosas preganglionares, que se originan en los seis segmentos torácicos superiores de la médula espinal, hacen sinapsis en los ganglios cervicales medio e inferior y en los cuatro ganglios torácicos prevertebrales

superiores. Las fibras nerviosas postganglionares se dirigen al pulmón, donde entran por el hilio y se mezclan entre los nervios colinérgicos formando un denso plexo alrededor de las vías aéreas

y los vasos sanguíneos. Las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos bronquiales, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos.

Adicionalmente, se debe indicar que a pesar de que el aparato respiratorio presente una pobre inervación del sistema nervioso simpático, existen abundantes receptores  $\beta_2$  adrenérgicos distribuidos por el músculo liso de las vías respiratorias de grueso y pequeño calibre (desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales), así como en el epitelio traqueobronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular, las paredes alveolares y los mastocitos. Estos receptores pueden ser activados por las catecolaminas circulantes liberadas desde la médula adrenal, que a su vez permiten una regulación farmacológica de la función respiratoria.

La activación de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos origina broncodilatación, vasodilatación, inhibición de la liberación de mediadores, aumento del aclaramiento mucociliar (favorecen la eliminación de mucosidad mediante su acción sobre los cilios), etc. En la musculatura lisa del árbol traqueobronquial también existen receptores  $\alpha$  adrenérgicos, aunque en una proporción

no relevante funcionalmente. Por su parte, el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos no modifica el tono bronquial en el individuo sano pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos pacientes existiría una activación tónica de los receptores  $\beta$ , necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo de aire.

Las vías respiratorias también se encuentran reguladas por neurotransmisores/neuromoduladores no adrenérgicos-no colinérgicos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o el óxido nítrico (NO), que producen broncodilatación, existiendo variaciones considerables entre especies.

## **CONTROL DE LA RESPIRACIÓN**

### Centro respiratorio

Esta compuesto de varios grupos de neuronas localizadas bilateralmente en el bulbo raquídeo y en la protuberancia. Esta dividido en tres grupos principales de neuronas: 1) un grupo respiratorio dorsal, localizado en la porción dorsal del bulbo, que origina principalmente la inspiración; 2) un grupo respiratorio ventral, localizado en la parte ventrolateral del bulbo, que puede originar la espiración o la inspiración, dependiendo de que neuronas del grupo se estimulen, y 3) el centro neumotaxico, localizado dorsalmente en la parte superior de la protuberancia que ayuda a controlar la frecuencia y el patrón respiratorio. El grupo respiratorio dorsal de las neuronas desempeña el papel principal del control de la respiración.

### Grupo respiratorio dorsal de neuronas.

Se extienden a lo largo de la mayor parte de la longitud del bulbo. La mayoría de sus neuronas están localizadas dentro del núcleo del fascículo solitario. El núcleo del fascículo solitario es la terminación sensitiva de los nervios vago y glossofaríngeo, que transmiten al centro respiratorio señales sensitivas de los quimiorreceptores periféricos, los baroreceptores, y varios tipos de receptores del interior del pulmón. Todas estas señales procedentes de estas zonas periféricas ayudan al control de la respiración.

Descargas inspiradoras rítmicas del centro respiratorio dorsal. El ritmo básico de la respiración es generado principalmente por el grupo respiratorio dorsal de neuronas. Se cree que una red de neuronas, localizada totalmente en el bulbo y que incluye probablemente no solo el grupo respiratorio dorsal, sino también aéreas contiguas del bulbo, es responsable del ritmo básico de respiración.

### Centro Neumotáxico

Esta localizado dorsalmente en el núcleo parabraquial de la parte superior de la protuberancia, transmite señales a la zona inspiratoria. el efecto primario es controlar el punto de la inactivación de la rampa inspiratoria, y por tanto la duración de la fase de llenado del ciclo pulmonar. Cuando la señal neumotáxica es fuerte, la inspiración puede durar tan solo 0.5 segundos, llenando solo ligeramente los pulmones; pero cuando las señales neumotóxicas son débiles, las inspiraciones pueden durar 5 segundos o más, llenando los pulmones con gran exceso de aire. Por consiguiente, la función primaria del centro neumotáxico es limitar la inspiración. Esto tiene un efecto secundario de aumentar la frecuencia respiratoria, debido a que la limitación de la inspiración también acorta la espiración y todo el periodo respiratorio.

### Control químico de la respiración

La finalidad última de la respiración es mantener concentraciones adecuadas de oxígeno, dióxido de carbono e hidrogeniones en los tejidos. Por tanto, es una suerte que la actividad respiratoria responda mucho a las variaciones de cada uno de ellos. El exceso de dióxido de carbono o de hidrogeniones estimula fundamentalmente el propio centro respiratorio, y aumentan mucho la fuerza de las señales inspiratorias y espiratorias a los músculos respiratorios. Por otra parte, el oxígeno no tiene un efecto directo significativo sobre el centro respiratorio del encéfalo en el control de la respiración. Por el contrario actúa casi exclusivamente sobre quimiorreceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeos y aórticos, y estos a su vez transmiten las señales nerviosas oportunas al centro respiratorio para el control de la respiración.

El músculo liso es uno de los tejidos que predominan en el aparato respiratorio, por ello recordaremos algunos puntos relevantes de su fisiología:

El tono de las fibras musculares lisas de las paredes de los bronquios pueden modificarse con la estimulación del sistema nervioso autónomo en sus divisiones parasimpáticas. Una estimulación parasimpática produce broncoconstricción, la cual es consecuencia de la liberación de noradrenalina y adrenalina. Por esto, las sustancias denominadas aminas simpaticomiméticas se utilizan en terapéutica como broncodilatadores y producen sus efectos al estimular los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ . Cuando se estimulan los receptores (provocan una respuesta excitadora que se manifiesta al producirse vasoconstricción; contracción de los

esfínteres del intestino, midriasis, etc. Cuando se estimulan los receptores  $\alpha$ , la respuesta es principalmente de inhibición, es decir, se producen broncodilatación, vasodilatación y estimulación inotrópica, y cronotrópica del corazón. Los receptores  $\beta$  se clasifican en receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Los  $\beta_1$  se encuentran en el corazón y los  $\beta_2$  en los receptores de los músculos lisos. Si se estimula selectivamente a los receptores  $\beta_2$  se obtendrá broncodilatación sin los efectos colaterales indeseables que provocan aquellas aminas simpático miméticas menos específicas.

## **ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y TERAPIAS RECOMENDABLES**

### **RINITIS ALÉRGICA**

relacionada con la estación del año o rinitis alérgica perenne

Aspectos patofisiológicos: Membranas mucosas inflamadas en Nariz, garganta y vías aéreas. En la mucosa normal se encuentran gran cantidad de células Mast y basófilos, encargados de reconocer los agentes ambientales al entrar a las vías aéreas. En la rinitis alérgica los pacientes presentan un mayor número de células Mast. Se considera que la Histamina, como mediadora de la inflamación, sea la que causa muchos de los síntomas de la rinitis alérgica. Los receptores H1 son considerados responsable de los síntomas de la rinitis alérgica

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H1/ANTIHISTAMINICOS COMO TERAPIA DE LA RINITIS ALÉRGICA

#### **FARMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN**

bromfeniramina, clorfeniramine, clemastina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato (Dramamina), difenhidramina (Benadryl), hydroxizina, prometazina.

Posibles efectos colaterales: Sedación, boca seca, Mareos, dolor de cabeza, retención urinaria, secreciones bronquiales espesas, náuseas, vómito, hipotensión. Taquicardia, prolongación de QT en el ECG.

Observaciones: Estos fármacos son de efectividad similar, es usual que se combinen con descongestionantes y antitusivos. Su efectividad es mejor cuando se administran de manera profiláctica con el objetivo de prevenir los síntomas de alergia, pero su habilidad para revertir los síntomas de alergia es limitada.

#### **ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H1/ANTIHISTAMINICOS**

AGENTES DE SEGUNDA GENERACIÓN:

azelastina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, olopatadina

Posibles efectos colaterales: Boca seca, dolor de cabeza, mareos, atontamiento, sabor amargo con la olopatadina, nauseas, hipotensión, sedación aunque menor que los de la 1ª generación.  
Observaciones: La azelastina por vía nasal es adecuada como profiláctico para evitar los síntomas alérgicos. La habilidad de estos fármacos para revertir los síntomas agudos de alergia son limitadas. Son menos efectivos que los de la primera generación

#### **DESCONGESTANTES NASALES:**

Naphazoline, oximetazoline, fenilefrine, pseudoefedrina.

MECANISMO DE ACCIÓN: Son simpatomiméticos, con actividad  $\alpha$  adrenérgica.

Observaciones: Aplicados por vía nasal producen una irritación transitoria, estornudos, congestión de rebote, dolor de cabeza, boca seca, excitación, insomnio en algunos pacientes, temblor, disritmias, taquicardia.

Pueden revertir de manera inmediata los síntomas de alergia aguda, pero los pacientes desarrollan tolerancia (taquifilaxia?). (entonces optar por corticosteroides orales) pueden producir hipersecreción de moco, la congestión nasal puede aumentar

#### **GLUCOCORTICOIDES INTRANASALES:**

Beclomethasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona, triamcinolona, acetona.

Mecanismo de acción: Disminuyen la inflamación y el edema, producen vasoconstricción,

Observaciones: Producen irritación nasal transitoria, estornudos, nariz reseca, sangrado nasal.

#### **OTROS FÁRMACOS DE ACCIÓN EN VÍAS RESPIRATORIAS**

Cromolin, ipratropium, montelukast.

Mecanismo de acción: Estabilizan la función de las células Mast, tienen efectos anti inflamatorios como el cromolin, efectos anticolinérgicos como el ipratropium, afectan los receptores leucotriénicos como el montelukast.

Observaciones: Son irritantes como el cromolin, sequedad y tos como el ipratropium, pueden producir náuseas y diarrea como el montelukast

#### **FÁRMACOS ANTITUSIVOS: OPIOIDES**

Codeína, dextrometorphan, hidrocodona.

Mecanismo de acción: inhiben el reflejo tusígeno a nivel del sistema nervioso central (SNC).

Observaciones: pueden producir sedación náuseas, dolor de cabeza y mareos. Se consideran efectivos para suprimir la tos

#### **FÁRMACOS ANTITUSIVOS: NO OPIOIDES**

Benzonatato.

Observaciones: puede producir náuseas, mareos, sedación, sueño. Se tolera bien, relacionado farmacológicamente con los anestésicos locales.

### **FARMACOS EXPECTORANTES**

Guayafenecina, éter glicérico de guayacol.

Mecanismo de acción: Aumenta el volumen y disminuye la viscosidad de las secreciones a nivel traqueal y bronquial

### **FÁRMACOS MUCOLÍTICOS**

N-Acetilcisteína.

Se utiliza como terapia adjunta en pacientes secreciones anormales o muy viscosas presentes en las enfermedades broncopulmonares.

Mecanismo de acción: Produce un efecto mucolítico por la presencia de su radical sulfidril libre, el cual abre las uniones disulfuro de las mucoproteína, efecto que disminuye la viscosidad del moco.

Es recomendable que los pacientes se premediquen con un broncodilatador antes de administrarlo

### **DORNASE ALFA**

Se recomienda para reducir la frecuencia de las infecciones respiratorias y para mejorar la función pulmonar

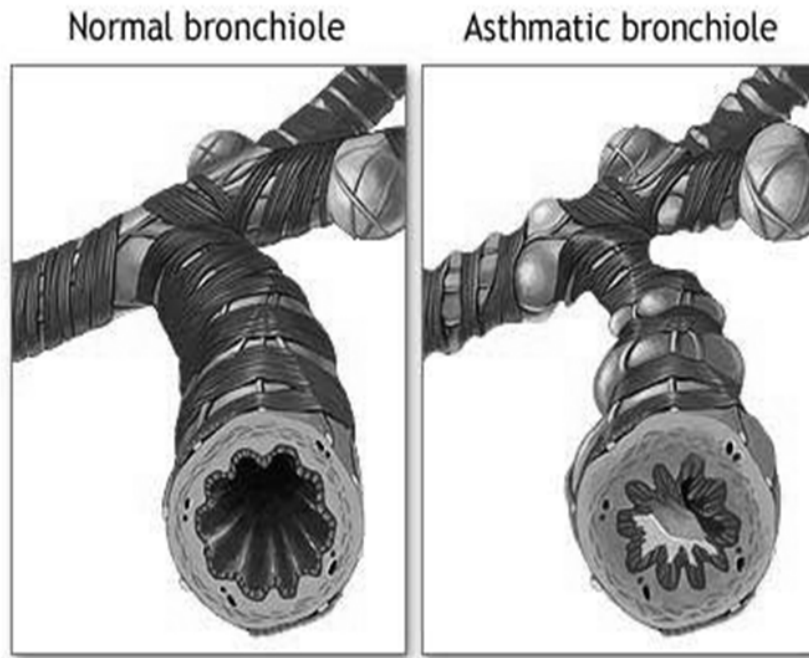
Mecanismo de acción: como deoxirribonucleasa humana recombinante (rHDNAasa), de manera selectiva escinde el DNA de los neutrófilos lo que disminuye la viscosidad del moco.

Observaciones: puede producir dolor pectoral, faringitis, tos, disnea, hemoptisis, conjuntivitis. Por lo cual no se recomienda su uso como mucolítico en pacientes con fibrosis quística.

### **ASPECTOS FISIOPARMACOLÓGICOS DEL ASMA**

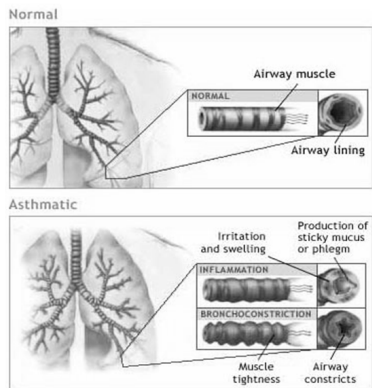
Es un estado inflamatorio de las vías aéreas, lo que da lugar a síntomas recurrentes de silbidos respiratorios, falta de aliento, tos, etc., estos síntomas puede de manera espontánea revertirse, o en caso necesario la administración de una terapia farmacológica, cada paciente es diferente y debe individualizarse.

**El asma** es una respuesta aumentada de la traquea y de los bronquios a estímulos cuya presencia provoca una disminución en la luz de las vías aéreas. Enseguida podemos observar una figura de bronquios normales y asmáticos.



© McGraw-Hill Education, a division of The McGraw-Hill Companies, Inc.

Características patofisiológicas del asma:  
 Hipertrofia del músculo liso  
 Edema de mucosas con hiperhemia  
 Engrosamiento de las membranas basales epiteliales



Hipertrofia de las glándulas mucosas  
 Inflamación aguda Acute inflammation  
 Taponamiento de las vías aereas con moco viscoso grueso  
 Síntomas: Disnea intermitente tos y silbidos respiratorios  
 En rayos X se observa hiperinflación pulmonar



## SIMPATOMIMÉTICOS/BETA AGONISTA COMO TERAPIA DEL ASMA

Útiles en casos de bronco constricción aguda, en síntomas intermitentes, bronco espasmos por ejercicio;

Fármacos: De acción corta: albuterol, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, terbutalina.

Mecanismo de acción: Producen relajación del músculo liso bronquial.

Observaciones: Se puede presentar una taquicardia relacionada con la dosis, tremor, palpitaciones, náusea, dolor de cabeza, hipocalcemia.

Su efecto se presenta rápido con una duración de hasta 6 horas, El levalbuterol no es mayor que otros

## CORTICOSTEROIDES INHALADOS COMO TERAPIA CONTRA EL ASMA

Recomendaciones: Se prefiere esta terapia para el control a largo plazo de asma persistente.

Fármacos: Beclomethasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone.

Mecanismo de acción: Ejercen un efecto

## CORTICOSTEROIDES INHALADOS COMO TERAPIA CONTRA EL ASMA

Indications:	Preferred therapy for long-term control of persistent asthma in all patients
Agents:	beclomethasone (Beclovent), budesonide (Pulmicort), ciclesonide (Alvesco), flunisolide (Aerospan), fluticasone (Flovent), mometasone (Asmanex)
MOA:	anti-inflammatory; inhibits inflammatory cells and release of inflammatory mediators
Adverse Effects	headache, pharyngitis, dysphonia, oral candidiasis
Comments:	Administer on scheduled basis, not "prn" NOT used to treat an acute asthma

	<p>attack  Rinse mouth thoroughly after inhalation  Budesonide is preferred in pregnancy  Systemic adverse effects can occur with any ICS</p>
--	---

### SIMPATOMIMÉTICOS/BETA AGONISTAS COMO TERAPIA CONTRA EL ASMA

Indications:	Treatment and prevention of bronchospasm only as concomitant therapy inhaled corticosteroid; Exercise-Induced Bronchospasm (EIB)
Agents:	Long acting (LABA's): arformoterol (Brovana)*, formoterol (Foradil), indacaterol (Arcapta)*, salmeterol (Serevent)
MOA:	cause bronchial smooth muscle relaxation
Adverse Effects:	tachycardia, tremor, palpitations, nausea, headache, hypokalemia
Comments:	DO NOT act quickly NOT for acute symptom management Duration of action: 12 hours Should not be used as monotherapy *FDA labeled only for COPD

### LAS METILXANTINAS COMO TERAPIA DEL ASMA

Indications:	Adjunct therapy for patients who have not achieved optimal response to ipratropium/beta-agonist
Agents:	theophylline (oral; Theo-Dur)
MOA:	bronchodilation through smooth muscle relaxation; respiratory stimulant; reduces diaphragmatic fatigue
Adverse Effects:	nausea, vomiting, headache, insomnia, tremor, irritability, restlessness, tachycardia, seizures
Comments:	Clinical utility limited by low therapeutic index

	Many drug-drug interactions Monitor drug levels Considered only for those who are intolerant or unable to use an inhaled bronchodilator
--	---

## CORTICOSTEROIDES INHALADOS COMO TERAPIA DEL ASMA

Indications: Symptomatic patients with a FEV1 < 50% & repeated exacerbations (Stage III and IV)

Agents: beclomethasone (Beclovent), budesonide (Pulmicort), ciclesonide (Alvesco), flunisolide (Aerospan), fluticasone (Flovent), mometasone (Asmanex)

MOA: anti-inflammatory; inhibits inflammatory cells and release of inflammatory mediators

Adverse Effects: headache, pharyngitis, dysphonia, oral candidiasis

Comments: Does not modify long-term decline of FEV1 in COPD Reduces frequency of exacerbations Combination therapy with LABA > either agent alone Not all patients will benefit from ICS Rinse mouth thoroughly after inhalation Systemic adverse effects can occur with any ICS

## CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS COMO TERAPIA DEL ASMA

Indications: Acute exacerbation;

Chronic therapy should be avoided if possible

Agents: prednisone (Deltasone), methylprednisolone (Solu-Medrol), prednisolone

MOA: anti-inflammatory; inhibits inflammatory cells and release of inflammatory mediators

Adverse Effects: nausea, hyperglycemia, psychosis, weight gain, Osteoporosis

Comments: Clinical benefit in chronic management not evident and risk of toxicity is extensive

NOT considered as routine maintenance therapy

If required, use lowest effective dose

## INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4 COMO TERAPIA DE ASMA

Indications: severe COPD associated with chronic bronchitis

Agents: roflumilast

MOA: not well defined; increased levels of intracellular cyclic AMP in lung cells, and reduced neutrophil and eosinophil cell counts in the lungs

Adverse Effects: weight loss, decrease in appetite, diarrhea, nausea, dizziness, headache, insomnia, anxiety, depression, suicidal ideation, completed suicide

Comments: NOT for acute symptom management

Contraindicated in liver impairment

More studies are required to further define

## roflumilast's role in therapy

### **MEDICAMENTOS BRONCODILATADORES**

Su fórmula química es muy variada. Para diferenciarlos se clasifican como sigue:

- Anticolinérgicos (atropina).
  - Simpatomiméticos que estimulan a los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , como la adrenalina, efedrina, etc.
  - Simpatomiméticos que estimulan a los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , como isoprenalina y orciprenalina.
- Estimulantes específicos de los receptores  $\beta_3$  como el salbutamol, isoetarina y terbutalina.  
Derivados de la teofilina como la aminofilina y teofilinato de colina.

#### **ATROPINA**

El metil nitrato de atropina es más potente que el sulfato de atropina para producir broncodilatación. Se administra en aerosol y produce su efecto en unos treinta o sesenta minutos después de su administración. Sus efectos colaterales son predecibles, es decir, se presenta taquicardia, boca seca, visión borrosa y dificultad en la micción. La atropina también aumenta la viscosidad de las secreciones bronquiales, efecto que agrava los estados asmáticos.

#### **ADRENALINA**

Posee acción broncodilatadora muy poderosa, por lo que ha sido utilizada durante muchos años en el tratamiento del asma agudo. Pero estimula tanto a los receptores  $\alpha$ , que además de causar broncodilatación produce vasodilatación y estimulación del corazón. Su aplicación exclusiva.

#### **EFEDRINA**

Estructuralmente muy similar a la adrenalina, pero eficaz después de su administración bucal, además de que la duración de su efecto es más prolongada, y ejerce mayor estimulación a nivel central y muestra menor capacidad broncodilatadora. La efedrina estimula a los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  y también ejerce parte de su acción al estimular la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Al administrarse por vía bucal se absorbe con gran eficacia. Se excreta un 40% por el riñón sin sufrir cambio alguno y el resto se metaboliza en el hígado por medio de procesos de desaminación y conjugación. Su lenta inactivación y excreción hace que sus efectos tengan larga duración.

Como efectos secundarios la efedrina producen taquicardia, hipertensión, retención urinaria y estimulación central, la cual se hace evidente por los síntomas de vómito, náuseas, sudoración, vértigo, temor, nerviosismo e insomnio. Se presentan extrasístoles y estados de irritabilidad.

Su en terapéutica está dirigido principalmente hacia el tratamiento crónico del asma bronquial moderada, pero es fácil que el organismo desarrolle tolerancia rápida al medicamento, aunque se puede controlar si interrumpe el medicamento por unos cuantos días.

#### **ISOPRENALINA (ISOPROTERENOL)**

Posee un efecto de estimulación poderosa sobre los receptores  $\beta$  (sin ningún efecto sobre los receptores  $\alpha$ ).

Además de broncodilatación, aumenta la frecuencia y el gasto cardiaco, y se acompaña de un ligero aumento en la presión arterial.

Se absorbe bien cuando se administra por vía parenteral o en forma de aerosol. En el organismo se metaboliza de dos maneras principales, según sea la vía de administración: cuando se administra por vía bucal en la pared intestinal se forma un conjugado sulfato, mientras que en el hígado el biotransformada por la catecol-O-metil-transferasa entre-metoxi isoprenalina después de la aplicación parenteral. Cuando se administra por vía intravenosa, 50% se excreta sin cambio algo por la orina y 90% se excreta en forma conjugada. El efecto broncodilatador de la isoprenalina es de corta duración. Sus efectos tóxicos están relacionados con su capacidad de estimular a los receptores  $\beta_1$  lo que produce taquicardia, arritmia cardíaca y fibrilación ventricular.

Sus efectos farmacológicos consisten en que: provoca estimulación del corazón; aumenta la resistencia de las vías respiratorias y disminuyen el PO<sub>2</sub> arterial.

Causa bronco constricción paradójica si se utiliza durante largo tiempo a dosis elevadas y combinadas con estimulantes de los receptores. Esto se logra por medio de un proceso de desensibilización por ocupación de receptores. En el perro, la isoprenalina deprime el corazón cuando el animal padece anoxia. Se usa para tratar el asma bronquial y la enfermedad crónica obstructiva del caballo.

### **ORCIPRENALINA**

Derivado de la isoprenalina, con capacidad de estimular a los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ; se ha visto que sus efectos sobre el corazón son menores. Se administra por vía bucal. No es metabolizada por la catecol – O – metil – transferasa como por lo que es más estable en el organismo. Cuando se administra por vía bucal disminuye la frecuencia y gravedad de los ataques asmáticos, y administrada en forma de aerosol se prolonga por tres a seis horas.

### **SALBUTAMOL Y TERBUTALINA**

De acción farmacológica similar, estos compuestos producen broncodilatación eficaz. El salbutamol es un derivado de la saligenina, y la terbutalina es un derivado químico de la orciprenalina.

Estimulan los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  con poca o ninguna actividad sobre los receptores  $\beta_1$ , producen bronco dilatación sin estimular al corazón.

Se administra en aerosol o por vía bucal porque no son inactivados por la catecol O metil transferasa ni por las sulfatasas entéricas.

Su efecto persiste hasta cuatro horas, y se considera de primera elección para el tratamiento del asma

### **BITOLTEROL**

Derivado ester de N – ter – butilarterenol (NTB), de efecto prolongado, superior al del isoproterenol y con muy pocos efectos cardiovasculares, por lo que se le ha descrito como más selectivos que el compuesto de origen (NTB) y que el isoproterenol por receptores  $\beta_2$ . Se utiliza en perros, a dosis de 60 a 130 mg/kg por vía bucal, absorbiéndose con eficacia. Al parecer su efecto prolongado es originado por una lenta biotransformación y la hidrólisis del ester dá lugar a la formación de NTB, que también actúa como broncodilatador.

#### **W19,294<sup>a</sup>**

Compuesto experimental de efectos cuya potencia broncodilatadora es parecida a la del bitolterol, pero con efecto antihistamínico adicional, por lo que la bronco dilatación se logra directa e indirectamente.

#### **PIRBUTENOL**

Derivado del salbutamol, con mayor efecto broncodilatador y menos efectos cardiovasculares. Superior al isoproterenol en cuanto a potencia broncodilatadora.

#### **DERIVADOS DE LAS XANTINAS**

En este grupo se incluyen la cafeína, teofilina y la teobromina. Estimulan al sistema nervioso central y al miocardio, además de que producen broncodilatación; parece que actúa de manera directa sobre la musculatura bronquial. Logra este efecto debido a una inhibición competitiva de las fosfodiesteras cíclica nucleótida, la cual cataliza la inactivación del 3, 5 – AMP en 5 – AMP, con lo cual aumentan los niveles de AMP cíclico activado (3, 5 – AMP).

Los derivados de las xantinas se absorben por vía bucal, rectal y parenteral. Son poco solubles en agua. Después de su administración bucal causan irritación gástrica, náuseas y vómito.

El teofilinato de colina es más soluble y menos irritante. El más usado sin embargo es la aminofilina, una combinación de teofilina con etilendiamina. La aminofilina se administra por inyección intravenosa lenta. Las xantinas son biotransformadas por demetilación y oxidación. La teofilina se convierte principalmente en se convierte principalmente en ácido 1, 3 – dimetil úrico.

El teofilinato de colina puede ser útil para el tratamiento y el alivio de los bronco espasmos moderados.

#### **CROMOGLICOLATO DE SODIO**

Usado en el tratamiento del asma bronquial. Su nombre químico es sal sódica del 1, 3 – (2 carboxi cromo - - iloxi) – 2 hidroxipropano. No es broncodilatador por sí solo ni muestra actividad anti inflamatoria. Su efecto es más bien de tipo profiláctico que disminuye las respuesta asmática al alérgeno. Inhibe la liberación de histamina y de la sustancia de reacción lenta del pulmón humano in vitro. Actúa sobre las células cebadas de las membranas mucosas bronquiales, mantiene su estabilidad y evita su degranulación. Una de las acciones más interesantes y desconcertantes del cromoglicato sódico es su capacidad de evitar la bronco constricción precipitada por el ejercicio, tanto en personas normales como en personas asmáticas.

La manera más práctica de administrar el cromoglicato es por inhalación. Se usa como profilaxia del asma.

## EL CLORURO DE AMONIO

Cloruro amónico o sal amoníaco es una sal de amonio cuya fórmula química es  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

La síntesis del cloruro de amonio se produce a partir de vapores de ácido clorhídrico y de amoníaco:

### Propiedades físicas

En estado sólido la coloración varía entre incoloro y blanco. Es inodoro e higroscópico en diversas formas. Su punto de sublimación es de  $350^\circ\text{C}$ . Su densidad relativa (agua = 1) es 1,5. La presión de vapor que genera es de 0.13 kPa a  $160^\circ\text{C}$ . Su masa molecular es de: 53.49 g/mol.

Farmacología y mecanismos de acción [editar]

Como diurético [editar]

El cloruro de amonio aumenta la excreción renal de cloruros y causa una respuesta diurética en personas normales o con edema. Se utilizó en un tiempo en el edema causado por la enfermedad de Lænnec. Cuando el cloruro de amonio es administrado a dosis de 9 g al día, la diuresis aumenta progresivamente durante la primera semana. A los dos o tres días comienza a elevarse la excreción de sodio.

Como acidificante

El cloruro de amonio eleva la acidez al incrementar la concentración de hidrogeniones ( $\text{H}^+$ ) libres. La dosis es la misma que en su uso como diurético.

Como expectorante

Se sabe que el cloruro de amonio actúa irritando la mucosa, causando estimulación refleja de las glándulas de la mucosa bronquial aumentando la cantidad de fluidos en árbol bronquial

Farmacocinética

El cloruro de amonio se absorbe fácilmente desde la vía gastrointestinal en unas 5-6 horas tras la ingestión. Su metabolismo se efectúa en el hígado y su excreción es por la orina.

Precauciones especiales

El cloruro de amonio se contraindica en personas con cirrosis y otras enfermedades hepáticas en virtud de que se puede almacenar y causar intoxicación por el amoníaco. El cloruro de amonio nunca debe usarse como único tratamiento de la acidosis metabólica en pacientes con disfunción renal grave. Los médicos deben juzgar el uso del cloruro de amonio en pacientes con edema cardíaco o insuficiencia pulmonar debido a que puede existir un trastorno acidobásico intenso. El

uso de espironolactona o inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida puede precipitar una acidosis sistémica.

Las sales de amonio se utilizan como diuréticos, siendo el cloruro de amonio el más usado en caballos y pequeños animales. Actúa como un agente acidificante de la orina y también como diurético. Parte del cloruro de amonio absorbido es eliminado por el pulmón lo que produciría un efecto expectorante. La mayor parte del radical amonio es convertido en urea por el hígado y riñón.

#### Reacciones adversas conocidas

Los efectos secundarios van desde cefalea, confusión, letargo, hiperventilación, bradicardia, irritación gástrica, vómitos, sed, diarrea, anorexia, glucosuria, hipocalcemia, tetania, hiponatremia.

#### Uso en química

Se utiliza el cloruro de amonio como catalizador en la síntesis de Strecker.

#### Peligros químicos

La sustancia se descompone al calentarla intensamente o al arder, produciendo humos tóxicos e irritantes de óxidos de nitrógeno, amoníaco y cloruro de hidrógeno. La disolución en agua es un ácido débil. Reacciona violentamente con nitrato amónico y clorato potásico, originando peligro de incendio y explosión. Reacciona con concentrados de ácidos para formar cloruro de hidrógeno y bases fuertes para formar amoníaco. Reacciona con sales de plata para formar compuestos sensibles al choque. Ataca al cobre y compuestos.

#### Límites de exposición

TLV (como TWA): 10 mg/m<sup>3</sup> (humos) (ACGIH 1995-1996). TLV (como STEL): 20 mg/m<sup>3</sup> (humos) (ACGIH 1995-1996). MAK no establecido.

#### Vías de exposición

La sustancia se puede absorber por inhalación del polvo o humo y por ingestión. Es muy tóxica.

#### Almacenamiento

Se almacena separado de: nitrato amónico, clorato potásico, ácidos, álcalis, sales de plata. Se recomienda mantenerlo en un lugar seco.

#### Curiosidades

El cloruro de amonio es tomado como referencia para la escala de temperatura Fahrenheit de la siguiente manera:

Grado Fahrenheit (°F). Toma divisiones entre los puntos de congelación y evaporación de disoluciones de cloruro amónico. Es una unidad típicamente usada en los países anglosajones.



## **Eucaliptol**

El eucaliptol o aceite de eucalipto (1,8- cineol) es el principal componente de la esencia de *Eucalyptus*, de ahí que tiene las mismas propiedades que ésta: balsámico, expectorante y antiséptico de las vías respiratorias; pero a su vez es menos irritante de las membranas mucosas. Se obtiene de las hojas de las diversas especies de eucalipto, líquido miscible con alcohol, y su olor varía entre el de la menta y el de la trementina.

En veterinaria, se administra por vía oral en el tratamiento de problemas respiratorios que cursen con mucosidad. Se usa, comúnmente, como descongestionante y expectorante en infecciones respiratorias del tracto superior o en inflamaciones, así como para varias afecciones musculoesqueléticas. Ayuda para el alivio de la tos en bronquitis, laringitis y traqueobronquitis. En procesos respiratorios, el eucaliptol tiene dos propiedades que resaltar:

Expectorante, que son los que producen la expectoración, es decir, la eliminación del exceso de mucus de las vías respiratorias.

Antiinflamatorias, pues disminuye la inflamación, permitiendo una mejor respiración. En este caso, el eucaliptol, después de un breve período de estrechamiento nasal, produce su apertura y la estimulación de las vellosidades que tapizan los conductos nasales.

**LA GUAIFENESINA** Fármaco expectorante derivado del propanediol, con efectos similares al placebo. El autor lo utiliza como anestésico general en caballos.

### Descripción

La guaifenesina tiene la fórmula molecular  $C_{10}H_{14}O_4$  y por sinonimia, el nombre de guayacolato de glicerilo, técnicamente el (RS)-(±)-3-(o-Metoxifenoxi)-1,2-propanediol. Posee el número CAS de registro 93-14-1.

### Acción farmacológica

La acción de la guaifenesina es aumentar los líquidos de las vía respiratorias, reduciendo la adhesividad de las secreciones promoviendo la eliminación del tracto respiratorio por medio del reflejo gastro pulmonar reduciendo la elasticidad y la viscosidad de las secreciones bronquiales,

eficientizar el transporte mucociliar. A nivel celular suprime la producción y secreción de mucina, disminuye la visco elasticidad de la mucosidad y aumenta el transporte mucociliar.

Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza por oxidación a beta+(2-metoxifenol)-ácido láctico metabolito que representando el 40% de la dosis se excreta en la orina mientras que la vida media de la guaiafenesina en el humano es de 1 hora.

## **DOSIS**

### **GUAYACOL COMO MIORELAJANTE COMBINADO CON OTROS DEPRESORES DEL SNC**

| Caninos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; guaifenesina 33 – 88 mg/Kg con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con ketamina 1,1 mg/Kg. Para ciertas toxicosis con estricnina, o tétanos por ejemplo 110 mg/Kg IV para provocar miorelajación. | Bovinos: Guaifenesina sola 66 -132 mg/Kg IV; guaifenesina 44 - 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con 0,66 – 1,1 mg/Kg de ketamina. | Equinos: 110 mg/Kg IM. Administrar 1/3 o media dosis hasta que el caballo caiga suavemente, luego el resto si no se observan efectos respiratorios o cardiovasculares. Guaifenesina sola 66 -132 mg/Kg IV; guaifenesina 44 - 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal. | Porcinos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; guaifenesina 33 – 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con 1,1 mg/Kg de ketamina. | Caprinos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; o guaifenesina 44 – 88 con 0,66 - 1,1 mg/Kg de ketamina.

Precauciones especiales

La guaifenesina debe ser evitada por las mujeres embarazadas

## **YODURO DE POTASIO**

Este tipo de potasio estimula las glándulas salivales, creando un expectorante humectante para tratar la tos. Sirve como tratamiento para la mayoría de los padecimientos del tracto respiratorio como el asma, la bronquitis, y el enfisema, por medio de un mecanismo que reduce la viscosidad mucosa y a través del aumento de las secreciones del tracto respiratorio. Aumentan la secreción acuosa por acción directa o estímulo vagal gastropulmonar

Como expectorante fluidifica el esputo espeso y adhesivo en la bronquitis crónica, las bronquiectasias, el asma bronquial y el enfisema pulmonar , componente de recetas como asyuvante en la fibrosis quística, la sinusitis crónica y des pues de la cirugía para prevenir atelectasias.

## **ESTIMULANTES RESPIRATORIOS**

### **NIKETAMIDA**

Derivado de la piridina en forma de aceite ligeramente viscoso e hidrosoluble. Posee capacidad de estimular al sistema nervioso central en todos sus niveles, pero estimula la respiración en respuesta a la estimulación directa de los quimio receptores carotideos. La niketamida aumenta la sensibilidad del centro respiratorio deprimido.

Se administra por vía endovenosa. El organismo lo convierte en nicotinamida la cual a su vez es excretada como N - metilnicotinamida. Después de que el medicamento es administrado por vía intravenosa su efecto termina en dos minutos. Si se administra en dosis excesivas produce convulsiones crónicas seguidas de depresión del sistema nervioso central, incluyendo el centro respiratorio.

Se usa en el tratamiento del fallo respiratorio agudo por hiper oxigenación (hipercapnia) iatrogénica.

### **ETAMIVAN**

Derivado del ácido vanílico con efectos farmacológicos similares a los de la niketamida, pero de mas corta duración.

### **DOXAPRAM (dopram)**

Estimulante de la respiración, con una duración breve, por lo cual se administra solo por vía intravenosa en venoclisis mediante infusión de 5 mg por minuto para luego reducir a 2 mg por minuto. Parece mas seguro que la niketamida o el etamivám, y es el fármaco de elección cuando no existen medios de ventilación artificial. Estimula la respiración en forma selectiva al aumentar el volumen tidal y activar los quimio receptores carotideos.

La administración se suspende al observarse efectos estimulantes subconvulsivos del SNX como: hipertensión, taquidarcia, arritmias, tos vómito, tremores rigidez muscular o hiperpiraxia. Cuando estos síntomas aparecen se puede controlar con la administración intravenosa de diazepam.

También se usa como estimulante respiratorio en neonatos.

### **DOSIS**

Potrillos y becerras subcutáneo, IM, sublingual, 40 a 100 mg

Corderos idem 5 a 10 mg

Cachorros idem 1 a 5 mg

Gatitos idem 1 a 2 mg

En Pos anestesia: Equinos IV 9,5 a 1.0 mg/kg,

Perros y gatos 2 a 5 mg/kg

### **AGENTES MUCOLÍTICOS**

También llamados expectorantes, Un expectorante es un fármaco que tiene propiedades de provocar o promover la expectoración (Composición del latín: expectorāre que significa ex, fuera de, y pectus-ōris que significa: pecho).

Los expectorantes son fármacos que tienen la capacidad de aumentar la producción del líquido demulcente del aparato respiratorio. Esta secreción cubre y protege la mucosa irritada en la cual nacen los impulsos de la tos. Existe poco peligro de producir demasiado líquido en el tracto respiratorio, porque si los cilios están intactos, pueden desplazar muchas veces el volumen normal del líquido.

Modo de acción

Los expectorantes tiene como acción principal disminuir la viscosidad, reducir la adhesividad y la tensión superficial del moco en los bronquios para permitir su salida.

Uso de expectorantes

Los fármacos expectorantes regularmente se incluyen en preparados para la tos y el resfriado, que pueden o no requerir receta (prescripción) médica. Algunos de estos preparados llevan una dosis de antibiótico

### **BROMEXINA (bisolvon)**

Derivado sintético de las vasicinas, alcaloide derivado de Adhatdavasica. Su nombre químico es n-ciclohexil-N-metil (2 amino-3,5-dibromoxil) amonio. In vitro la bromhxina produce fragmentación de las fibras mucopolisacáridas del esputo obtenido de procesos asmáticos y de bronquitis crónica. Esto puede ser útil para reducir la viscosidad del esputo. Después de la administración de bromhexina se observan cambios en las características de las inmunoglobulinas del esputo, así como alteraciones en los gránulos secretores de las glándulas de la mucosa bronquial, lo cual sugiere la posibilidad de una mejoría clínica. Es Secretolítico: Aumenta la producción de moco seroso en el tracto respiratorio y hace que la flema sea delgada y menos pegajosa. Esto contribuye a un efecto secretomotor: Ayuda a los cilios a transportar la flema de los pulmones. Por esta razón, se añade a menudo a algunos jarabes antitusígenos (tos).

La bromhexina se puede combinar con antimicrobianos para combatir infecciones respiratorias, debido a que descompone los polisacáridos de la secreción bronquial, acción que permite la penetración de los antimicrobianos. Cuando se administra por vía intramuscular la bromexina puede aumentar la biodisponibilidad de la espiramixina en las secreciones nasales de bovinos. Este

efecto permite postular la administración de bromexina con otros antimicrobianos como la enrofloxacin. tiamulina, doxiciclina y oxiteraciclina.

La bromexina se absorbe rápido con concentraciones máximas en una hora (Tmax), con una vida media de 25 minutos. Se conjuga a las proteínas plasmáticas en un 95 a 99% con un gran volumen de distribución. Concentrandose mas en los pulmones que en el plasma. Su vida media puede ser de 13 a 40 horas dependiendo de la especie.

El uso intramuscular y oral de la bromexina es aceptado en becerros, porcinos y aves en dosis de 0.5 mg/kg por 5 días seguidos. Con un tiempo de retiro de 24 a 48 horas con un ADI toxicológicos de 0.3 mg/persona. No se recomienda usarlo en aves ponedoras.

La bromhexina se puede combinar con antimicrobianos para combatir infecciones respiratorias, debido a que descompone los polisacáridos de la secreción bronquial, acción que permite la penetración de los antimicrobianos. Cuando se administra por vía intramuscular la bromexina puede aumentar la biodisponibilidad de la espiramixina en las secreciones nasales de bovinos. Este efecto permite postular la administración de bromexina con otros antimicrobianos como la enrofloxacin. tiamulina, doxiciclina y oxiteraciclina.

Dosis 1 a 1.5 mg kg cada 12 horas y en el agua de bebida se calcula la cantidad de agua que toma el paciente por día y se dosifica de acuerdo.

Dosis 1 a 1.5 mg kg cada 12 horas y en el agua de bebida se calcula la cantidad de agua que toma el paciente por día y se dosifica de acuerdo. (Fuentes. 2016).

Caballos: oral 200 a 400 microgramos / kg una vez al día

Bovinos: oral o por vía IM 500 microgramos/kg por día

Porcinos: oral o por vía intramuscular 200 a 500 microgramos/kg una vez al día

Perros oral: oral 3 mg/ dos veces al día

Gatos; 1 mg/kg una vez al día

En polvo oral para añadir en alimento o agua de bebida, 10 mg/kg para equinos, bovinos, porcinos, perros, gatos.

Periodo de retro: No usar en equinos destinados al consumo humano,

Bovinos 1 día previo al sacrificio, no usar en vacas productoras de leche para consumo humano.

Porcinos no problema de retiro,.

En inyección tiempo de retiro 3 días para bovinos y porcinos

### **S- CARBOXIMETILCISTENINA;** carbocisteina (mucodine)

Deriva de la cisteína, ha demostrado ejercer una acción mucolítica in vitro y en la luz de los bronquios cuando se administra en aerosol. Con efecto expectorante. Se le

Ejerce de varias manera su acción mucolítica:

- a) Desliga los puntos de unión de las fibras de moco
- b) Modifica las fuerzas de unión entre las moléculas de moco.
- c) Reduce la hiperplasia glandular mucosa presente o asociada con broquitis crónica.
- d) Aumenta las sialomucina para reducir la viscosidad del moco.

La carboximetilcisteína se absorbe fácilmente en el intestino. La carboximetilcisteína es un mucorregulador en los trastornos de las vías respiratorias cuando exista un aumento en la producción y la viscosidad del moco.

#### Mecanismo de acción

Se considera que la carboximetilcisteína modifica la síntesis de las glucoproteínas del moco, disminuyendo la producción de fucomucinas y elevando la de las sialo glucoproteínas que poseen una pH menor. Estas proteínas permiten que los cilios bronquiales hagan mejor su labor. Según últimos estudios, las sialomucinas pudieran tener un cierto efecto desinflamatorio de la mucosa, por lo que también tiene cierta eficacia en otitis y sinusitis. Marco Antonio Saucedo

#### Farmacocinética

Tras la administración oral el fármaco se absorbe rápidamente y sus máximas concentraciones en suero se alcanzan en 2 horas aproximadamente. El fármaco penetra el tejido pulmonar y el moco respiratorio lo que ha llevado a pensar que tiene acción local. La droga experimenta acetilación, después descarboxilación y posteriormente sulfoxidación durante el metabolismo interno. La mayor parte del fármaco se excreta por vía renal.

Otros agente mucolíticos, como la acetilcisteína (mucomyst), el hidrato de terpino (con jarabe de ipecacuana), glicerilo, guayacolato, y cloruro de amonio) y la dornasa pancreática (dexo ribonucleasa) han sido descritos como mucolíticos. Sin embargo no se sabe que tan eficaces so, ni se conoce con exactitud su mecanismo de acción.

**AMBROXOL:** Es un fármaco derivado de la bromhexidina, que cae en la categoría de los medicamentos mucolíticos, también conocidos como expectorantes. Es un metabolito VIII, activo de la bromexina y más potente que esta.

El ambroxol también se aplica en forma tópica en los casos de garganta inflamada y faringitis cuando existe una afección causada por enfriamientos,

**TERAPEUTICA:** Útil cuando se requiere la expulsión de flemas para evitar el estancamiento del moco espeso en los alveolos pulmonares. Puede usarse solo o en combinación con un broncodilatador. Es muy importante hidratar al paciente en caballos se recurre a la hidratación por sonda. El ambroxol en equinos mejora la transferencia de cefalosporinas hacia la cavidad alveolar permitiendo al antibiótico ejercer su actividad antibacteriana. Irrita la mucosa gástrica usarlo con precaución cuando existe gastritis o úlcera péptica.

**MECANISMO DE ACCION:** Actúa sobre los neumocitos tipo II estimulando la síntesis y la secreción de la sustancia surfactante. Además interviene coadyuvando en la producción y el transporte de la secreción bronquial. Esto permite disminuir la secreción bronquial y favorecer la permeabilidad de la luz alveolar y bronquial. El ambroxol es una base débil que neutraliza la acidez de los lisosomas, para que éstos liberen el calcio. Al aumentar la concentración de calcio intra citoplasmático hace que estos orgánulos se fusionen con la membrana celular y viertan su contenido, rico en surfactantes, al espacio extracelular. Éstos contribuyen a mantener abiertas las pequeñas vías respiratorias evitando que sus paredes se adhieran. Dado que los surfactantes forman parte del sistema inmunitario innato, el descubrimiento de este mecanismo también explicaría la actividad antiinflamatoria del ambroxol. El ambroxol inhibe al ácido nítrico dependiente que activa a la guanilato ciclasa lo que puede suprimir la secreción excesiva de moco, de esta manera disminuye la viscosidad de la flema y mejora la función mucociliar.

El ambroxol ha demostrado que ejerce varias actividades: 1) actividad secretoria (es decir, promueve la eliminación de la mucosidad, facilita la expectoración y alivia la tos productiva); II) actividad anti-inflamatoria y antioxidante; y III) un efecto anestésico local a través del bloqueo del canal de sodio a nivel de la membrana celular. La disminución de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es consistente y clínicamente importante. El efecto anestésico es una nueva acción farmacológica que pudiera ser beneficiosa en el manejo de las infecciones agudas del tracto respiratorio. La eficacia y seguridad del ambroxol están bien establecidas. Palabras claves: ambroxol, tos, expectorante, medicamentos mucoactivos, hipersecreción de mucosidad, enfermedades respiratorias. Expert Opinion. Drug Metab . Toxicol (2008) 4(8):1119-1129. Arch. Pharm. Res. (2014) 37:520–529 DOI 10.1007/s12272-013-0210-7

**METABOLITOS:** El ambroxol se metaboliza en el organismo humano formando varios metabolitos que carecen de efecto tóxico y que se eliminan vía renal y fecal (10%).

**PRECAUCIONES GENERALES:** Dado que el ambroxol es una sustancia que irrita la mucosa gástrica, se recomienda no tomarlo si el paciente padece gastritis o úlcera péptica. Las mujeres embarazadas y en periodos de lactancia deben evitar el consumo.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los mas comunes son de caracter gastrointestinal que desaparecen cuando deja de tomarse el medicamento. Rara vez puede presentarse cefalea.

**INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS:** El ambroxol puede usarse con antibioticos orales para el tratamiento de infecciones bronquiales. No hay interacciones peligrosas si se administra junto a bronquioliticos, diureticos o corticosteroides.

**MECANISMO DE ACCION:** Modifica la sintesis de las glucoproteinas del moco, disminuyendo la produccion de fucomucinas y elevando la de las sialoglucoproteinas que poseen un pH menor. Estas proteinas permiten que los cilios bronquiales hagan mejor su labor. Segun ultimos estudios, las sialomucinas pudieran tener un cierto efecto desinflamatorio de la mucosa, por lo que tambien tiene cierta eficacia con otitis y sinucitis. Estimula la síntesis y la secreción del surfactante pulmonar, **FARMACOCINETICA :** El farmaco se absorbe rapidamente y sus maximas concentraciones en suero se alcanzan en 2 horas aproximadamente. El farmaco penetra el tejido pulmonar y el moco respiratorio lo que a llevado a pensar que tiene accion local. La droga experimenta acetilacion, despues descarboxilacion y posteriormente sulfoxidacion durante el metabolismo interno. La mayor parte del farmaco se excreta por via renal. Vida media 12 horas, excreción renal y fecal. **METABOLITOS SECUNDARIOS:** Un metabolito glucuroconjugado puede detectarse en dos tercios de los humanos en que se ha examinado el metabolismo del medicamento. Este remanente no posee actividad farmacologica conocida. **PRECAUCIONES GENERALES:** Niños y especies menores de un año deben evitar tomar el medicamento, asi como tambien con principios de ulcera peptica o ulcera duodenal. Las mujeres en periodo de lactancia o embarazadas deben hablar con su medico para conocer si los beneficios del medicamento sobrepasan los riesgos de tomarlo. **REACCIONES ADVERSAS:** Regularmente se confinan a eventos gastrointestinales. Nauseas, sangrado gastrointestinal, mareo, insomnio y hasta cefaleas.

Dosis 1 a 1.5 mg kg cada 12 horas y en el agua de bebida se calcula la cantidad de agua que toma el paciente por día y se dosifica de acuerdo.

## **DESCONGESTIVOS**

Farmacos que evitan la congestion nasal. Generalmente trabajan reduciendo la hinchazon de las membranas mucosas en los palos nasales.

**MECANISMO DE ACCION:** La mayoría de los descongestivos causan una respuesta en el adrenoreceptor principal responsable de la vasoconstriccion. El efecto no esta limitado a la nariz, por lo que estos medicamentos pueden provocar hipertension, aunque la mayoría no son estimulantes tan potentes debido a la carencia de la respuesa de los demas adrenoreceptores. Generalmente son suministrados junto con antihistaminicos para reducir ese efecto.

## **FENILPROPANOLAMINA**



Es un fármaco de la familia de las feniletilaminas que ha sido retirado del mercado en varios países debido a notificaciones de hemorragia cerebral exclusivamente cuando se usa a dosis altas como anorexígeno. Generalmente se emplea como descongestivo o como supresor del apetito. En veterinaria se lo emplea para controlar la incontinencia urinaria en perros.

**PRECAUCIONES GENERALES Y ADVERTENCIAS:** No deben consumirse junto con productos que contengan cafeína. Junto con la amantadina parece producir intensas sensaciones que dejan un fuerte malestar.

- Infecciones de vías aéreas superiores

La direccionabilidad electiva hacia antimicrobianos deriva de la predominancia de cepas grampositivas que pueden o no estar asociadas con algunas cepas gramnegativas. Entre las primeras, cepas de *Streptococcus* spp son frecuentes y se aíslan del posfondo faríngeo. Cepas de estafilococos, productores o no de betalactamasas pueden aparecer en cuadros agudos caracterizados por intensa congestión mucosa y exudado seromucoso y aun purulento. Autores americanos han recuperado cepas de *Pasteurelas* con carácter de residentes y exacerbadas frente a condiciones de stress, polución o por frío, especialmente en animales inmunodeprimidos. Este aspecto ha cobrado gran importancia en los últimos años y parece explicar la predisposición selectiva individual de patologías que presentan un alto índice de contagiosidad pero sin que todos los animales cursen el cuadro, hecho, por lo demás, de antigua observación.

La mayoría de los especialistas incluye el Gurgu, entre los cuadros bacterianos de localización superior y, también, la Sinusitis, aunque en este último caso la predominancia corresponde a cepas de estafilococos, especialmente de cepas resistentes.

#### Antimicrobianos

\* Penicilina G Sódica

i. m. 15 - 20, 000 UI/KG inicio

10, 000 UI/kg mantención cada 12 h

\* Penicilina G Procaína + Penicilina G

Benzatína 15, 000 UI/Kg intramuscular

estricto cada 48-72

\* Penicilina G Procaína + Estreptomícina.

i. muscular estricto cada 48-72 h

Dosis base: 15, 000 UI/Kg Fundamento.

Las 3 opciones son válidas. En el inicio, parece ser suficiente el empleo de Penicilina Sódica; las otras opciones corresponden a cuadros más avanzados. Como es muy bien conocido, la Penicilina mantiene, hasta hoy, la máxima potencia frente a coccáceas grampositivas, con excelente tolerancia tisular en los equinos.

Casos refractarios o la presencia de exudado purulento, con evidencia de compromiso descendente y síntomas generales marcados, es posible recurrir a la asociación Trimetoprim-Sulfadiazina, en dosis iniciales de 15mg/kg cada 12 horas, administrando la primera por vía endovenosa lenta.

#### Terapia de Apoyo

Independiente de las medidas habituales: reposo, aislamiento cuando es posible, protección frente a condiciones de frío, especialmente viento, la administración de antiinflamatorios no esteroidales depende del grado de evolución del cuadro, pero en caso necesario se sugiere el empleo de Metamizol(Dipirona) en dosis entre 10 a 20 mg/kg l. m. o i. V. La segunda dosis a las 12 horas. El fundamento de su uso radica en la acción antipirética y moderado efecto antiinflamatorio.

El uso de aspirina, aconsejado por algunos autores, no parece conveniente dada la alta incidencia de cuadros inflamatorios, algunos de carácter erosivo, que presenta la mucosa gástrica en estas especies.

#### Sinusitis

Algunos especialistas consideran que esta patología puede considerarse como extensión o complicación de un cuadro respiratorio superior, aun cuando puede ser originado por traumatismos, infecciones bucodentarias o neoplasias, entre varias causas. Generalmente se diagnostica cuando asoman cambios anatómicos producidos por un exceso de exudado que fluye por fosas nasales o vía ocular, halitosis y modificaciones de la respiración. Radiografías permiten un diagnóstico más certero.

#### Etiología

Streptococcus zooepidemicus y Streptococcus equi se han aislado con frecuencia pero mayor patogenicidad es atribuida a cepas de estafilococos.

#### Antimicrobianos

En el caso de sinusitis primaria, se ha sugerido:

Penicilina Sódica 20, 000 UI/kg i. v. seguido a las 6 horas de igual dosis vía l. m. que se repiten cada 12 horas. Sin embargo, en presencia de exudado mucopurulento o purulento y en espera de una eventual identificación y antibiograma, se sugiere asociar Penicilina Sódica 20, 000 (UI/kg) + Gentamicina 5 mg/Kg iv., ambas por separado y cada 12 horas.

Ceftiofur 2 mg/Kg vía i. m. cada 12 horas sola o asociada con Gentamicina 5 mg/Kg cada 12 horas, también por separado.

Fundamento: En el caso de las asociaciones, es posible expandir el espectro con un razonable grado de selectividad sobre cepas de estafilococos resistentes. En todo caso, la terapia tiene el carácter de intensiva y de un costo algo elevado dado que la duración no debería ser inferior a 7 días. No ocurre esto si la bacteria es sensible a Penicilina, en cuyo caso se recomienda extender la terapia hasta 2 semanas.

Cabe reiterar la necesidad de mantener el ritmo horario por la eventual presencia de cepas que pueden presentar variables grados de resistencia.

#### Terapia de apoyo

Irrigaciones con solución de NaCl 0,9% tibia en volúmenes entre 500 a 1000 ml para disminuir la densidad del exudado y facilitar su vaciamiento en condiciones de fluidez.

Es posible intentar un lavado antiséptico con una solución de cloruro de benzalconio en dilución 1:10, 000 en solución de NaCl 0,9% que permite un arrastre mecánico con una moderada acción antimicrobiana.

En muchos casos, la terapia local descrita puede ser suficiente para la resolución del cuadro.

La oportunidad de una intervención quirúrgica debe ser evaluada por el especialista y tomando en cuenta los cuidados posoperatorios.

En los casos en que esta patología es secundaria a traumatismos u otras causas extrasinusales, los elementos alterados secundarios deberán ser corregidos.

#### \* Infecciones broncopulmonares

Etiología y proyección terapéutica.

#### Virus.

El rol de virus como Influenza, Herpes, Rino y Adenovirus es importante en la medida que los efectos sobre la célula favorecen la invasión y colonización microbiana. La posibilidad cierta de vacunación contra cuadros virales disminuye la incidencia de estas patologías. Sin embargo, la inmunización está, en su mayoría, restringida a equinos que tienen una condición de vigilancia cercana como es el caso de los animales de competencia o pertenecientes a instituciones como Cuerpo de Carabineros, Ejército, Haras u otras, pero una masa importante puede no estar sometida métodos preventivos. La diferenciación entre cuadros virales y bacterianos no siempre resulta fácil en diversas etapas de las patologías, hecho que conduce al uso de antibióticos y terapia de apoyo con o sin una base firme.

#### Bacterias.

Entre los grampositivos, se ha comunicado la presencia, relativamente frecuente, de Streptococcus beta hemolítico, Streptococcus zooepidemicus solo o asociado con otras bacterias,

generalmente gramnegativas. Sin embargo, el de mayor patogenicidad es el *Rhodococcus equi*, agente causal primario de neumonías y neumoenteritis en potrillos y que, clínicamente, ha sido reconocido en Chile, pero este cuadro no tiene aun una incidencia elevada.

Las cepas gramnegativas de mayor presencia corresponden a *Pasteurelas* y *Bordetelas*. En menor proporción, cepas de *E. coli* y de *Klebsiella* spp.

Es importante hacer notar que los estudios de flora microbiana del tracto broncopulmonar son escasos por razones económicas pero básicamente por cierto grado de complejidad técnica para la obtención de muestras desde las zonas profundas de localización de bacterias.

En consecuencia es posible reconocer la existencia de flora mixta con predominio, en casos mas graves, de cepas gramnegativas que, como se recuerda deben su patogenicidad a la liberación de endotoxinas.

Respecto de hongos, se comunica su presencia frecuente en las cavidades gástricas y la mayor densidad de estos microorganismos ha sido asociada a estados inmunocomprometidos.

Antimicrobianos.

El objetivo es alcanzar CMI rápidas en sangre y parénquima pulmonar en un marco de seguridad adecuado, para lo cual es posible optar por algunos de los siguientes esquemas y cuyos fundamentos se explicitan mas adelante.

Enrofloxacin 5 mg/Kg i. m. cada 12 horas Trimetoprim - Sulfadiazina via venosa lenta 20 mg/Kg cada 12 horas durante 24 -48 horas, lapso tras el cual se continua por via intramuscular cada 12 horas.

Ceftiofur 2-3 mg/Kg i. m. cada 12 horas the transferability of cephalothin to the alveolar cavity improves as a result of the oral administration of ambroxol.

Penicilina G Sódica 15-20, 000 UI/Kg i. m. + Gentamicina 5-6 mg/Kg i. m, simultaneas (por separado) cada 12 horas. En casos muy severos, 5 mg/Kg de Gentamicina via venosa lenta cada 8 horas, ritmo poco práctico pero es un imperativo cinético.

Fundamentos y objeciones

Enrofloxacin de notable lipofilia alcanza excelentes CMI en tejidos respiratorios, pero su empleo debe ser realizado bajo estricta vigilancia existiendo diferentes opiniones sobre este aspecto. Sin embargo, Robinson (1997) recomienda el uso, en general, de esta quinolona pero por via oral y en dosis que son, para las patologías en cuestión, bajas: 2,5 mg/Kg 2 veces al dia Es interesante agregar que las bacterias presentes en estos cuadros son sensibles a bajas CMI las que tienen carácter bactericida.

Trimetoprim-sulfadiazina (u otra sulfa de duración intermedia) tiene los beneficios de la acción bactericida, buena difusión hacia tejidos respiratorios, buen margen de seguridad y una adecuada

penetración a exudados, además de un espectro antibacteriano compatible. Los efectos son, sin embargo, mas notables cuando se emplea la via venosa, hecho que, en algunos casos, puede constituir una limitación pero, en todo caso, la via intramuscular es también efectiva.

#### Terapia de apoyo

Antiinflamatorios no esteroidales: Fenilbutazona en dosis de 5 mg/Kg via venosa cada 12 horas las primeras 24 o 48 horas y luego cada 24 horas; Ketoprofeno 1 a 1,5 mg/Kg cada 12 horas las primeras 24 horas.

Antiinflamatorios esteroidales (Glucocorticoides). Existen diversas opciones que pueden ser dosis-equivalentes, de acuerdo a preferencia o experiencia.

\* Hidrocortisona succinato: 1 hasta 4 mg/ Kg via venosa o intramuscular. Repetir solo 1 o 2 veces como máximo.

\* Metilprednisolona succinato o fosfato: 2 mg/kg. Puede ser repetida a las 24 horas.

\* Triamcinolona: 0,2 mg/Kg Puede ser repetida a las 24 horas

\* Dexametasona: 0,02 - 0,2 mg/ Kg. Puede ser repetida a las 24 horas.

Mucolíticos y expectorantes. Los fármacos que integran este grupo comparten ambas propiedades que, en general, han sido pobremente estudiadas en todas las especies.

\* Yoduro de potasio 2 a 15 gramos, dosis total para 400-450 kg cada 24 horas

\* Bromhexina (producto uso humano) 0,2 - 0,4 mg/Kg(dosis posiblemente extrapolada) cada 12 - 24 horas.

Rehidratantes. Se ha recomendado el uso de soluciones rehidratantes orales e incluso parenterales, en caso de adipsia o un grado de deshidratación evidente especialmente en cuadros virales con gran sudoración. Solución glucosalina via venosa en dosis bajas de inicio, y adecuadas según respuestas, entre 25 - 50 ml/kilo hora o Sales de rehidratacion oral 1 sobre por litro y 1 litro por 30-40 kilos, mediante sonda nasogástrica cada 24 horas. Estas dosis tienen carácter orientador o referencial.

Broncodilatadores. Teofilina 5 mg/kg cada 12 horas via intramuscular se comporta como buen broncodilatador en casos de broncoconstricción. Amplio margen de seguridad en el equino, pero no es de uso rutinario. No es autorizado en animales en competencia.

Fundamentos y precauciones.

Respecto de los AINE, reducen la fiebre, la inflamación y con esto, la congestión de la mucosa contribuyendo, en forma moderada, a la recuperación. Son de costo razonable y margen adecuado de seguridad.

Los corticoides se han recomendado en casos de cuadros con exudado en vías de organización y signos de disnea. Sin embargo, el riesgo de diseminación de la infección es cierto, de modo que se aconseja no administrar más de 1 o 2 dosis, siempre empleando corticoides rápidos, evitando los "rapilentos" con el fin de impedir, además, interferencia con procesos de reparación o inmunitarios.

Los corticoides deben ser administrados conjuntamente, pero por separado, con antibióticos de rápidas respuestas y efectos bactericidas.

Expectorantes, mucolíticos, según los especialistas, aportan importante factor para facilitar la licuación y expulsión de exudados con fines de recuperación más rápida del sistema defensivo mucoso-ciliar. El uso de Bromhexina o Ambroxol es común en medios húmidos y los resultados solo se estiman de acuerdo a informaciones que tienen un fuerte carga empírica pero, al parecer, tienen beneficios o, al menos, no producen efectos adversos.

La rehidratación es una práctica que se ha incrementado en equinos con vigilancia veterinaria cercana, pero más problemática a nivel de terreno y donde es posible intentar la administración vía sonda.

El uso de broncodilatadores, especialmente de teofilina (en forma de aminofilina que contiene 80% de teofilina) se justifica, además, por que estimula la actividad ciliar. El uso de clenbuterol en dosis de 0,8 microgramos/ Kg es una práctica adecuada pero de costo elevado.

Uso de fármacos inhalantes en el equino

En cuadros obstructivos, especialmente en diferentes etapas del COPD, se han utilizado inhaladores uso humano con beclometasona (corticoide) corticoide con salbutamol (broncodilatador de efectos beta 2 adrenérgico y similar a clenbuterol) ipratropio, sucedáneo de atropina pero de mayor potencia como broncodilatador y sin los efectos colaterales de este anticolinérgico.

El uso, mediante inhaladores «ad hoc» para el equino, de cromoglicato se realiza en algunos centros especializados como clínicas de Hipódromos, y su fundamento reside en la estabilización de las células inflamatorias, evitando su degranulación. Especialistas consideran útil su empleo, especialmente en cuadros de COPD complicados con infección respiratoria.

Existen otras soluciones «caseras» para in-halación y que pueden aliviar la congestión y favorecer la evacuación de exudados, todas en soluciones acuosas tibio-calientes, con vegetales y cuyos resultados aparecen como buenos, pero mayores explicaciones escapan a nuestro conocimiento, salvo reconocerla bondad de humedecer la mucosa y, tal vez, de este modo facilitar la expulsión de exudados.

El uso de antimicrobianos en COPD.

Solo se justifica cuando coexiste la patología con infección, fenómeno que puede ser frecuente en casos crónicos y la selección co-responde a la localización y presunción de bacterias que participan en el cuadro, empleando criterios similares a los descritos en párrafos anteriores.

Infección respiratoria por *Rhodococcus equi*

Esta patología afecta, de preferencia, a potrillos entre 2 a 8 meses y adquiere gran relevancia por la gravedad que adopta su curso rápido y el compromiso pulmonar que evoluciona desde un estado congestivo hasta el desarrollo de abscesos. En ocasiones se presenta en forma de neumointeritis con iguales características de severidad. La terapia precoz permite esperar remisión sintomatológica pero no es rara la evolución hacia la muerte.

El tratamiento propuesto comprende el uso de Rifampicina en dosis de 5 a 10 mg/Kg vía oral 3 veces por día (estimando un ritmo horario de 8 horas) más Eritromicina 25 mg/kg, también vía oral y como sal de estolato que se estima presenta una mejor absorción intestinal. La duración mínima de la terapia es de 7-10 días.

Se conoce el uso de modernos macrólidos, como Azitromicina, pero no existe suficiente experiencia para comunicar estos resultados en un marco de confiabilidad. Además, la Azitromicina tiene, por ahora, un costo muy elevado.

Como se conoce, los resultados de la terapia son variables en extremo y se ensayan alternativas como quinolonas, trimetoprim-sulfadiazina y otras.

Pleuroneumonía

Generalmente, este proceso infeccioso compromete el pulmón desde donde deriva a la pleura en cuyo caso se presenta un abundante exudado que es, en la mayor parte de los casos, invadido y colonizado por bacterias, de tal modo que el exudado, muy fluido en el inicio del cuadro, puede evolucionar hasta alcanzar el estado mucopurulento o también conocido como fibrinopurulento que, por una parte, tiende a circunscribir el proceso pero que ofrece serias dificultades de drenaje, contribuyendo a la complicación de la terapia.

Desde un punto de vista etiológico, ha sido difícil reconocer de bacterias de tipo selectivo. En efecto, las bacterias que producen infecciones del pulmón, tales como Streptococcus zooepidemicus o Streptococcus pneumoniae, son agentes de reconocimiento frecuente. Sin embargo, la invasión de gramnegativos, especialmente de cepas de Escherichia coli son las que otorgan la severidad al cuadro. Ocasionalmente también se ha descrito compromiso pleural en caso de neumonías por Rhodococcus equi. También, ocasionalmente, se ha descrito la participación de anaerobios.

Todo esto configura un cuadro de difícil tratamiento, agregado a la dificultad de obtener cultivos puros.

Entre las opciones propuestas, es posible mencionar como recurso sistémico:

\* Penicilina Sódica 20.000 UI/Kg i. m. mas Gentamicina 5 mg/Kg i. m. cada 12 horas (por separado).

\* Ceftiofur 2-3 mg/kg i. m. cada 12 horas asociado Gentamicina 5 mg/Kg i. m. cada 12 horas.

\* Enrofloxacin 5 mg/Kg i. m. cada 12 horas.

Algunos especialistas han utilizado Metronidazol, via oral en dosis de 15 mg/kg 3 - 4 veces al día. Además de que el metronidazol se ha administrado conjuntamente con Ceftiofur y Gentamicina en las dosis indicadas en párrafos anteriores.

Desde el punto de vista de terapia local, el drenaje no resulta difícil cuando el exudado es fluido; sin embargo, cuando se encuentra organizado, se intenta lavados con cateteres a través de los cuales se procede a la irrigación con soluciones salinas tibias que pueden incorporar Penicilina G Sódica 2,500,000UI, Enrofloxacin 500 mg a 1 gramo o Ceftiofur 1 gramo. En estos casos es necesario mantener, por 5 a 10 minutos la solución y luego retirar por aspiración.

El uso de antiinflamatorios en casos de pleuritis, primaria o secundaria, depende de la bondad de elección del antimicrobiano. Si la respuesta ha sido adecuada, los corticoides se han utilizado via parenteral administrando dexametasona en dosis entre 50 a 150 mg (dosis total calculada para 450 Kg de peso) que puede ser repetida a las 24 horas, siempre en conjunto con antimicrobianos. La irrigación local con corticoides, intentada a veces, tiene respuestas variables dependiendo del contacto «limpio» con las serosas, pero no es fácil de predecir en casos muy avanzados, con presencia de gruesas bridas.



Asimismo, la administración sistémica de Fenilbutazona, Ketoprofeno u otro AINE, puede justificarse en el inicio del cuadro.

## CAP 17 TERAPIA LIQUIDA

### Consideraciones fisiológicas

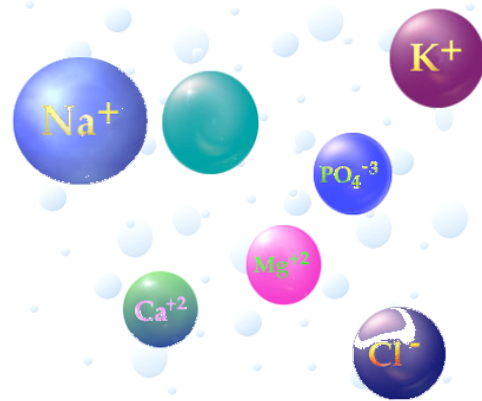
Composición y propiedades de los líquidos transcelulares

Control del volumen, y composición de los comportamientos acuosos del cuerpo

Naturaleza y origen de los desequilibrios líquidos orgánicos

Diagnóstico de los estados de desequilibrio líquido

Tratamiento de los desequilibrios líquidos orgánicos



Sin duda, uno de los retos que se le presentan al médico veterinario ocurre al decidir qué actitud tomar cuando las diferentes especies domésticas con las que trabaja requieren una terapia líquida como coadyuvante para su restablecimiento. La administración IV de fluidos es una terapia frecuente en casos graves de enfermedad y de uso común en los hospitales veterinarios, en especial para el manejo de pacientes en estados críticos de enfermedad,

### CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

#### DISTRIBUCIÓN DEL AGUA EN EL ORGANISMO

Volumen y distribución del agua. El agua es el constituyente más importante y abundante del organismo, pues representa de 40 a 70% del peso corporal total. Esta diferencia se refiere a las variaciones existentes entre animal y animal, las cuales dependen en su mayor parte de diferencias en las cantidades de grasa corporal que los diferentes animales poseen.

El tejido adiposo contiene hasta 10% de agua, mientras que otros tejidos pueden contener hasta un 60 y 80%. Esto quiere decir que el porcentaje del contenido total de agua de un animal obeso es mucho menor que el del agua presente en un animal delgado.

Bajo circunstancias normales, la concentración del agua corporal permanece relativamente constante día con día en un animal.

La distribución de agua en el organismo se representa como sigue:

	Agua corporal total (40 a 50% del peso vivo)	
	Líquidos intracelulares	Líquidos transcelulares
	(30 a 40%)	(1 a 7%)
Líquidos extracelulares	(20 a 25%)	
Líquidos intersticiales		Plasma
	Linfa	
(4 a 5%)	(14 a 17%)	(2%)

Los líquidos transcelulares deberían clasificarse como extracelulares. Sin embargo, los líquidos transcelulares están separados del plasma no sólo por el endotelio capilar, sino también por una capa continua de células epiteliales. En este compartimiento acuoso están incluidos los líquidos cerebroespinal, intraocular, pleural, peritoneal y sinovial, además de las secreciones digestivas. Estas últimas comprenden de 5 a 6% del peso corporal en los herbívoros, y de 1 a 3% del peso corporal en los no herbívoros en ayunas.<sup>9,10</sup>

### **COMPOSICION Y PROPIEDADES DE LOS LIQUIDOS TRANSCELULARES**

En libros de texto de la especialidad se puede consultar la composición de los líquidos transcelulares.

Tómese en cuenta los siguientes puntos relacionados con la composición iónica de los líquidos orgánicos.

1. Los valores de estas tablas no son constantes, pero se mantienen dentro de ciertos límites, es decir, dentro de los rangos fisiológicos para cada constituyente.
2. Los electrólitos más importantes de los líquidos extracelulares son sodio, cloro, bicarbonato y, en el caso del plasma, las proteínas aniónicas. Para los líquidos intracelulares los iones más abundantes son el potasio, magnesio, fosfato orgánico y la proteína.
3. En cualquier solución acuosa el número total de aniones y cationes debe ser igual. Como se puede observar en la lista anterior, la ley de la neutralidad electrostática se ejerce en cada uno de los compartimientos acuosos del organismo. Es decir, la concentración total de los cationes es igual a la concentración total de aniones, todos expresados en miliequivalentes por litro.
4. A pesar de que difieren en su composición iónica y que están separados por las membranas celulares, los líquidos extrae intracelulares se encuentran en equilibrio osmótico el uno con el otro. Gracias a este equilibrio, cuando se altera la concentración de sodio en el líquido extracelular, se observa que el sodio, siendo el principal catión del líquido extracelular (al aumentar su concentración) promover la entrada de agua hacia las células. En ambos casos, el movimiento de agua tiende a mantener constante la concentración extracelular de sodio. En consecuencia, los cambios en el equilibrio de sodio en el organismo no se asocian con alteraciones pronunciadas de la concentración de sodio en los líquidos extracelulares.
5. Los iones sodio, cloro y bicarbonato en conjunto representa de 90 a 95% de los componentes osmóticamente activos del líquido extracelular. Las unidades utilizadas para medir la osmolaridad es el miliosmol. Para los iones monovalentes como el sodio, potasio y cloro, los valores en miliequivalentes y miliosmoles son idénticos. Pero para el calcio, el magnesio y otros iones bivalentes, el miliosmol es la mitad de la miliequivalencia.
6. La composición de los líquidos intracelulares es más propensa a mayores variaciones que las del líquido extracelular. Este último es más o menos igual en concentración iónica. Por otro lado, los líquidos intracelulares son bastante constantes en su composición iónica para un tejido dado de una determinada especie; pero varía de especie a especie y entre los tejidos. Los valores de la lista se refieren a la composición observable en el músculo del hombre.
7. Las diferencias numéricas observables en la composición del plasma y del agua plasmática derivan del hecho de que el plasma está constituido en un 6.5% de proteínas.

De aquí que la concentración de solutos presentes en el agua plasmática estén dados por la ecuación:

$$\frac{100}{\text{Concentración plasmática X}} = \frac{\text{-----}}{93.5}$$

Como ultrafiltrado del plasma, el líquido intersticial tendrá la misma composición que el agua plasmática.

Esto sucede en el caso de los solutos no ionizados como la glucosa y la urea. Sin embargo las concentraciones de los cationes son más bajas y las de los aniones ligeramente mayores que los valores predichos. Esta diferencia entre los valores esperados y los actuales se atribuye a la carga negativa neta llevada por las proteínas plasmáticas a un pH de 7.4.

La distribución de los iones libremente difusibles entre el plasma y el líquido intersticial se rige por el equilibrio de Gibbs-Donnan, donde la distribución del líquido plasma/intersticio se encuentra en proporción de 100/95 para los cationes, y de 100/105 para los aniones. Las concentraciones de calcio y magnesio en el líquido intersticial es menos de la mitad de las concentraciones correspondientes del agua plasmática. Estas diferencias tan grandes se deben no sólo al equilibrio de Gibbs-Donnan, sino también a que sólo 50% de los niveles plasmáticos totales de estos elementos se encuentran en la forma no ionizada. Las fracciones restantes se encuentran presentes en forma unida no difusible, por lo que son retenidas en el plasma.

8. La concentración de iones hidrógeno en condiciones normales es muy pequeña en los líquidos orgánicos; por ejemplo, el pH del plasma y del líquido intersticial se mantiene dentro de límites de 7.35 a 7.45; estos valores corresponden a la concentración de iones hidrógeno de  $4.47 \times 10^{-5}$  y  $3.55 \times 10^{-5}$  miliequivalentes por litro, respectivamente. El pH del líquido intracelular no se puede medir directamente, las mediciones indirectas que se han logrado indican que este valor es del orden de 7.1 pero no se debe asumir que sea igual para todas las células. 6,9,10,17

## **CONTROL DEL VOLUMEN Y COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS ACUOSOS DEL CUERPO**

### **INGESTION Y PERDIDA DE AGUA**

El contenido de agua en el cuerpo depende del equilibrio entre la que entra y la que sale. El consumo de agua está controlado por la sed, y ésta probablemente depende de cambios en la osmolaridad de algunos líquidos corporales que actúan sobre el centro hipotalámico de la sed.

El agua representa el constituyente principal de los alimentos sólidos, pero la ingestión de agua por esta vía es normalmente muy constante día con día. Es entonces el mecanismo de la sed el que regula el equilibrio desde el punto de vista de la ingestión.

La pérdida de agua del organismo ocurre por cuatro vías principales:

En el aire espirado. El aire alveolar se satura con vapor de agua, mientras que el aire atmosférico está relativamente seco. En consecuencia, la pérdida de vapor de agua en el aire espirado llega a ser considerable. La magnitud de esta pérdida varía con

circunstancias como humedad atmosférica y la frecuencia y profundidad de la respiración representa el mecanismo principal para controlar la temperatura corporal.

**Pérdidas cutáneas.** En los mamíferos existen dos formas por las cuales se puede perder el agua a través de la piel: una es por simple difusión de vapor de agua a través de la piel hacia el aire circundante, y la otra es por sudación. Las pérdidas por sudación son muy pequeñas en muchos animales debido a una capa de aire, saturada con vapor de agua, que se encuentra atrapada sobre la superficie de la piel por el pelo que la cubre. Las pérdidas por sudación también son muy pequeñas en aquellas especies como el perro que poseen muy pocas glándulas sudoríparas.

**En las heces.** Las pérdidas de agua por esta vía suelen ser muy pequeñas pero pueden ser excesivas en estados de diarrea.

**En líquidos como orina, leche y lágrimas.** La fuente principal de pérdida de agua en esta categoría es la orina. El volumen de orina por 24 horas depende de la cantidad de solutos excretados, los cuales requieren un volumen mínimo de agua para su excreción, además de la habilidad del riñón para producir una orina concentrada. En relación con el primero de estos factores, los constituyentes principales osmóticamente activos en la orina son los electrólitos como el sodio y el cloro.

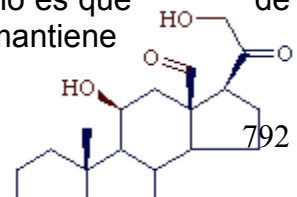
La capacidad del riñón para producir una orina concentrada varía entre las especies en casi todos los mamíferos. La osmolaridad máxima de la orina es de cinco a siete veces mayor que la del plasma. En los roedores del desierto esta diferencia puede ser hasta de dos veces, pero en la mayoría de las aves es solamente de dos a cuatro.

Estas diferencias se deben a la variabilidad de los gradientes osmóticos observables a lo largo del eje corticomedular del riñón. Las pérdidas de agua a través de la respiración o de la piel no son controlables por el animal y además varían de un día para otro debido a los cambios en la humedad ambiental y a la temperatura, así como a la actividad física del animal. Estas pérdidas de agua combinadas pueden considerarse como inevitables o pérdidas insensibles. Se ha estimado el promedio inevitable de pérdidas de agua en 20 ml/kg/24 horas en los perros adultos de raza mediana, en condiciones climáticas variables en climas fríos. Se calculó que la cantidad de agua que se requiere para permitir que perros de razas similares excreten solutos en la orina, sin necesidad de producir una orina muy concentrada, debería ser de 20 ml/kg/24 horas. Una pérdida total de agua de 40 ml/kg/24 horas en el perro parece indicar una cantidad de trabajo para la mayoría de las manipulaciones clínicas. Si por cualquier razón disminuyera la capacidad concentrada del riñón, las cifras anteriores no serían suficientes.<sup>2,7,17</sup>

## INGESTION Y PERDIDA DE ELECTROLITOS

Las cantidades de iones sodio y cloro que se ingieren en la dieta varían considerablemente de tiempo en tiempo. En la actualidad no existen datos suficientes que sugieran que la sal al ser ingerida puede ejercer efectos reguladores sobre el equilibrio corporal de sodio, a pesar de que se ha observado que una dieta con restricción de sal provoca deseo por ésta; por ejemplo, las ovejas sufren depleción de sodio se inclinan por consumir soluciones saladas en vez de agua simple si se les da la posibilidad de escoger.

Las pérdidas de electrólitos se producen a través de la orina, heces, sudor, lágrimas y leche. El contenido de sodio y cloro de algunos de estos líquidos, sino es que de todos, se ve disminuido por acción de la aldosterona, hormona que mantiene



en equilibrio el sodio orgánico. El sitio principal donde ejerce su acción la aldosterona es en las partes distales de la nefrona. En consecuencia, al igual que el equilibrio del agua, también el equilibrio del sodio y del cloro están controlados por el riñón. La información acerca del equilibrio de otros iones como el potasio, calcio y magnesio no está bien esclarecida todavía, pero parece que la excreción de estos iones por el riñón es muy importante en su homeostasis. El riñón también ejerce una influencia vital en el control del equilibrio ácido básico, tema que será expuesto más adelante.

El riñón de un animal sano es tan eficiente para conservar el sodio y el cloro cuando así se necesite, que es difícil establecer requerimientos diarios para estos elementos. Sin embargo, la administración de un miliequivalente/Kg/24 horas de cada ion produce resultados clínicos muy satisfactorios en el perro. A este respecto, recuérdese que la solución salina normal o fisiológica contiene 154 miliequivalentes de sodio y cloro por litro. También se ha sugerido la administración de 2.0 miliequivalentes/kg/24 horas de potasio porque es lo recomendable en el perro: la excreción urinaria de potasio en esta especie varía de 0.5 a 2.9 miliequivalentes/kg/24 horas cuando está recibiendo alimentos enlatados.

Aunque existen unas cuantas excepciones, se acepta que el calcio y el magnesio no son importantes para mantener el equilibrio líquido, por lo cual no es necesario tratar los requerimientos diarios de estos elementos.<sup>9,10</sup>

### **CONTROL RENAL DEL AGUA Y EQUILIBRIO ELECTROLITICO**

A pesar de que el agua y los electrólitos parece que se pierden de muy diferentes maneras, el riñón controla el equilibrio del agua y de los electrólitos.

El agua y los electrólitos son reabsorbidos en cantidades suficientes para mantener constante la composición de los líquidos extracelulares, además de que se excretan cantidades adicionales en la orina. La aldosterona y la hormona antidiurética mantienen informado al riñón de acerca las necesidades corporales, en términos de requerimientos de agua y electrólitos.

La hormona antidiurética controla el equilibrio del agua al ejercer su acción sobre los túbulos distales y los ductos colectores y promover la reabsorción de agua. Bajo la influencia de esta hormona las osmolaridad de la orina puede ser varias veces mayor que la del plasma.

La hormona aldosterona promueve los tres mecanismos utilizados en la reabsorción del sodio a nivel renal (sodio-cloro unidos a intercambio de sodio por hidrógeno e intercambio de sodio por potasio). La aldosterona también disminuye el contenido de sodio del sudor y de las secreciones gastrointestinales y promueve la excreción fecal de sodio.

Sin embargo, la función principal de la aldosterona se realiza en las porciones más distales de la nefrona.<sup>12,17</sup>

### **CONTROL DEL EQUILIBRIO ACIDOBASICO**

El pH del líquido extracelular se mantiene constante dentro de un rango de 6.8 a 8.0 en los seres vivos. El mantenimiento del valor del pH dentro de estos límites se logra por medio de varios mecanismos:

1) Sistemas amortiguadores químicos (buffer) de la sangre donde los líquidos extracelulares e intracelulares enmascaran el efecto de añadir un ácido o una base para

minimizar los cambios en pH. Los efectos amortiguadores (buffer) dentro de las células están procedidos por intercambios iónicos a nivel de las membranas celulares.

2) El sistema amortiguador del ácido carbónico/bicarbonato representa un caso especial llamado amortiguación fisiológica, porque el componente ácido se elimina como dióxido de carbono por los pulmones. La compensación respiratoria en los desequilibrios ácido básicos se produce por medio de un incremento en la frecuencia y profundidad de la respiración en aquellos casos en que se observa exceso de ácidos corporales; asimismo se observa reducción de la función respiratoria en presencia de exceso de álcalis.

3) Las correcciones finales para los estados de desequilibrio ácido básico las realiza el riñón, el cual forma ya sea orina ácida o alcalina para corregir el estado de desequilibrio. Las características de la orina ácida o alcalina son:

Orina ácida

1. El pH puede llegar hasta 4.4
2. Casi sin bicarbonato
3. Título de acidez muy alto
4. Contiene mucho amoníaco como  $\text{NH}_4$
5. Niveles altos de anión fijo
6. Amortiguado fosfato presente principalmente como  $\text{H}_2\text{PO}_4$

Orina alcalina

1. El pH llega hasta 8.2
2. Contiene mucho bicarbonato
3. Título de acidez bajo o negativo
4. Contiene muy poco amoníaco
5. Niveles bajos de anión fijo
6. Amortiguador fosfato presente como  $\text{HPO}_4$

## **NATURALEZA Y ORIGEN DE DESEQUILIBRIO EN LOS LIQUIDOS ORGANICOS**

### **ORIGEN DE LOS DESEQUILIBRIOS LIQUIDOS**

Las alteraciones de estos desequilibrios pueden abarcar la acumulación de líquidos o la pérdida de líquidos del órganos como un todo, el desplazamiento de líquidos de un compartimiento a otro, o un cambio en la composición de los líquidos corporales. Cualquiera que sea la naturaleza del cambio, abarca en primera instancia cierta fracción del compartimiento líquido extracelular. De aquí que las medidas terapéuticas se orienten hacia la restauración del volumen y la composición del plasma o del líquido intersticial, o de ambos, o si no la remoción del exceso de agua y de electrólitos de estos compartimientos.

Los orígenes de los desequilibrios líquidos se clasifican como sigue:

Pérdidas insensibles de agua y sales (difusión de la sudación de la piel y por el aire espirado). Se incrementan en los ambientes cálidos y secos, y como resultado de excesos de actividad física y en todos aquellos estados que originen pirexia. Si los animales tienen acceso libre al agua y su función renal es normal, estas pérdidas serán corregidas rápidamente. Las pérdidas insensibles de agua son mayores durante las primeras semanas de vida, pues son directamente proporcionales a la superficie corporal y al índice metabólico. Estas dos variables tienen mayor importancia en los animales jóvenes que en los adultos. Inclusive la habilidad concentradora del riñón es menor en

los animales jóvenes debido a la inmadurez de los mecanismos sobre los que ejerce su acción la hormona antidiurética para reabsorber el agua. En consecuencia, la privación de agua o la pérdida de líquidos, como en el caso de la diarrea, puede dar lugar a una depleción aguda de líquidos en forma más rápida que en los adultos. También se observan pérdidas considerables de líquidos en rozaduras, quemaduras y en la piel que exuda por enfermedad.

**Pérdidas a través del intestino.** La diarrea asociada normalmente con infecciones del intestino y vómito constituyen las dos causas más comunes de las depleciones de sodio y agua.

La pérdida de agua por el intestino puede también ser atribuible a deficiencia de la ingestión que da como resultado una debilidad extrema con inconsciencia, lo cual puede ser observado en los estados de anestesia prolongada o en sedación profunda.

**Pérdida a través del riñón.** En la diabetes sacarina se producen grandes volúmenes de orina diluída.

Esto se debe a que el hipotálamo es incapaz de producir la hormona antidiurética y entonces se dice que la alteración tiene origen central. La diabetes nefrótica es un trastorno más raro en el cual la producción y secreción de hormona antidiurética es normal, pero el riñón no responde a su efecto. La poliuria de la diabetes insípida se conjuga con polidipsia asegurando así que la ingestión de agua sea la adecuada. Las pérdidas masivas de agua en la orina también son observables en la diabetes sacarina, enfermedad causada por falta de insulina. En este caso, los niveles elevados de glucosa sanguínea exceden el umbral renal y provocan glucosuria. Esto a su vez da lugar a la diuresis osmótica.

Otro estado de enfermedad que también provoca la pérdida de grandes cantidades de agua a través de la orina es la nefritis crónica. Este daño nefrótico del riñón perjudica la función tubular, lo que provoca una gran pérdida de agua por la orina. Estos cambios se observan en los estados finales de la nefritis, la cual en sus inicios produce oliguria al retener agua y electrólitos.

Finalmente las pérdidas de agua por la orina pueden ser consecuencia de tratamientos excesivos con diuréticos para corregir estados edematosos.

**Pérdidas por acumulación en el sistema cardiovascular.** En estados de choque cambia la permeabilidad de los capilares hacia las proteínas plasmáticas, lo que permite el paso de cantidades excesivas de plasma del compartimiento plasmático hacia el intersticial. También ocurre en los estados de edema la acumulación de agua y de electrólitos en el compartimiento del líquido intersticial del organismo en cantidades supranormales.

El edema se debe secundariamente a ciertos estados de enfermedad, como fallo cardíaco, cirrosis hepática, varios tipos de disfunción renal, toxemia de la preñez y ayunos proteicos.

La acumulación de agua y de electrólitos en el organismo, como resultado de la ingestión excesiva voluntaria de agua, es muy rara porque los mecanismos reguladores normales del organismo aseguran que tales excesos sean rápidamente excretados. Puede suceder sobrecarga del compartimiento extracelular con líquidos cuando se administran cantidades excesivas de los mismos por vía intravenosa.

La pérdida más común y más obvia ocurre a través del sistema cardiovascular en las hemorragias agudas. Las hemorragias externas son visibles, pero las internas pueden ser muy difíciles de observarse.



Pérdidas hacia las cavidades corporales y órganos. Las pérdidas de líquidos hacia las cavidades pleural y peritoneal se presentan por ejemplo en ascitis, peritonitis y efusiones pleurales. En los casos de endometritis con piometra quística hiperplásica, también se pierden grandes volúmenes de líquidos a través del útero. Hay pérdidas similares hacia el intestino en el caso de íleo paralítico y obstrucciones.<sup>9,13,15</sup>

## **NATURALEZA DE LOS DESEQUILIBRIOS LÍQUIDOS**

Los desequilibrios líquidos corporales consisten en la pérdida, acumulación o desplazamiento de agua junto con varios iones. En otras palabras, las pérdidas simples, ya sea de agua o de potasio, son la excepción más que la regla. Sin embargo conviene considerar separadamente los tipos de desequilibrio.

Deshidratación (pérdidas de agua y sodio). El término deshidratación debería emplearse en aquellos estados de depleción acuosa. Sin embargo, en la práctica se utiliza para describir diferentes condiciones que abarcan desde la pérdida de iones, sobre todo de sodio y potasio, como de agua.

Algunos autores prefieren clasificar las deshidrataciones en tres categorías:

1. Deshidratación isotónica (abarca pérdidas proporcionales de electrólitos y de agua).
2. Deshidratación hipertónica (con una pérdida de agua en exceso de electrólitos).
3. Deshidratación hipotónica (donde las pérdidas de electrólitos son mucho mayores que la depleción de agua).

La depleción de agua en exceso de pérdida de electrólitos puede ocurrir en cualquiera circunstancia cuando la ingestión de agua esté limitada. Si al mismo tiempo las pérdidas de agua son excesivas, como sucede en la diabetes insípida, bajo ciertas condiciones climáticas y durante una diuresis osmótica, el estado de deshidratación hipertónica se produce con mayor rapidez.

En una depleción primaria de agua se reduce el volumen del líquido extracelular y aumenta la concentración extracelular de sodio. Estos cambios ejercen dos efectos que tienden a disminuir la concentración de sodio del líquido extracelular. Si continúa la falta de agua se observa que los volúmenes de los líquidos plasmático e intersticial disminuyen todavía más y se acompañaron de hemoconcentración, y la deshidratación celular se hace más pronunciada. Algunos de estos factores reducen el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, lo cual a su vez provoca uremia, es decir, orina en la sangre. En este estado las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio y urea aumentan en gran medida.

En un momento dado, la insuficiencia circulatoria provoca la muerte porque las pérdidas de agua llegan hasta un 30 y hasta un 40%. Los estados de deshidratación isotónica, que abarcan pérdidas aproximadamente iguales, tanto de agua como de electrólitos, son más comunes que aquellos donde predomina depleción de agua o de electrólitos. La mayoría de los casos de pérdida de líquidos son de características isotónicas. En consecuencia el tratamiento a seguir para la mayoría de las depleciones líquidas consiste en administrar soluciones salinas isotónicas.

Cuando predomina la depleción de sodio es muy probable que ocurra deshidratación hipotónica si las pérdidas líquidas isotónicas son reemplazadas con la simple administración de agua sola, ya sea porque el animal ingirió voluntariamente el agua o porque se instituyó una terapia inadecuada a base de líquidos deficientes en electrólitos.

Cuando predomina la depleción por sodio se reduce la concentración de este ión en el líquido extracelular. Esto da lugar a dos efectos: uno, al paso de agua hacia las células,

y dos, disminución de la secreción de la hormona antidiurética, lo que provoca diuresis acuosa. Estos dos factores provocan rápidamente una disminución en el líquido extracelular y en los volúmenes plasmáticos, lo que a su vez origina hemoconcentración. A medida que progresa este tipo de deshidratación se hace más pronunciado el grado hemoconcentración y de insuficiencia circulatoria, y durante la fase terminal, la función renal casi desaparece y se presenta la uremia.

Obsérvese que la disminución de los líquidos extracelulares y de los volúmenes plasmáticos ocurre tanto en la depleción simple de agua como en las deshidrataciones donde predomina la depleción de sales.

En caso de deshidratación simple, la pérdida de agua corporal es compartida por todos los compartimientos acuosos del organismo. Mientras que en los casos de depleción de sodio se produce una pérdida de líquidos solamente en el compartimiento extracelular. De hecho la pérdida de sodio da lugar a sobrehidratación celular, de manera que el colapso circulatorio ocurre con mayor rapidez en la depleción de sodio que en la depleción simple de agua.

**Depleción de potasio.** En la mayor parte de los casos en que se produce depleción de los líquidos corporales (vómito, diarrea, íleo, obstrucción, etc.) disminuye el contenido total de potasio corporal.<sup>3,4,16,20</sup> Por ejemplo: cuando el individuo sufre de vómito persistente, éste causa la depleción de dos maneras. Primero, se observa una pérdida considerable de electrólitos en la substancia del vómito en donde se incluye el potasio. Segundo, la pérdida de sodio produce deficiencia de sodio, y esto a su vez incrementa la secreción de aldosterona<sup>9,12,13</sup> Esta hormona ejerce su acción en las partes distales de la nefrona y promueve la reabsorción de sodio a cambio de potasio, el cual se excreta en grandes cantidades en la orina. En algunos casos de edema, no en todos, se observan niveles elevados de aldosterona, y cuando esto sucede existe cierto grado de depleción de potasio.

También se observa déficit general de potasio en las lesiones inflamatorias del estómago y del intestino en la diabetes sacarina, en los animales que reciben terapia corticoide, en los animales dosificados regularmente con purgantes y durante la terapia con ciertos diuréticos como la acetazolamida.

Además de la depleción de potasio en el organismo como un todo, pueden ocurrir cambios en las concentraciones de potasio plasmático y extracelular. En muchos estados normales y patológicos, por ejemplo, los niveles de potasio pueden ser aumentados con adrenalina, o bien por el catabolismo proteico después de lesiones orgánicas o por ayuno prolongado, así como por hipoxia tisular, la cual provoca escape de potasio de las células. Por otro lado se puede observar que la insulina disminuye la concentración de potasio.

**Desequilibrio acidobásico.** La acidosis metabólica ocurre en las siguientes condiciones:

1. En la diabetes sacarina en donde se observa la presencia de grandes cantidades de ácidos acetoacético y beta-hidroxibutírico.
2. En estados de diarrea porque se pierde  $\text{Na}^+$   $\text{HCO}_3^-$  en las heces.
3. Después de la terapia con ciertos diuréticos como la acetazolamida y la clorotiazida.
4. Después del desdoblamiento de las proteínas corporales, que se observa después de lesiones y ayunos prolongados porque se forman fosfatos y sulfatos.
5. En presencia de ciertos anestésicos como el éter y el ciclopropano, porque se forma ácido láctico debido a la influencia de la adrenalina sobre el músculo esquelético. Usualmente esta acidosis es transitoria y de poca repercusión en los animales normales;

sin embargo la anestesia con estos agentes anestésicos puede agravar el cuadro si ya existe acidosis.

6. En el fallo renal, donde los ácidos son retenidos en el organismo.
7. En cualquier circunstancia en que el metabolismo tisular continúa en presencia de hipoxia, como sucede en los estados de choque, paro cardíaco y en los casos de bajos niveles de oxígeno sanguíneo.
8. El pesado ejercicio físico hace que se forme ácido láctico en los músculos voluntarios.
9. Los estados de depleción de potasio se asocian normalmente con la excreción renal de álcalis.
10. Después de la administración de agentes acidificantes como  $\text{NH}_4\text{Cl}$  o  $\text{CaCl}_2$ .

La alcalosis metabólica puede deberse a diferentes causas:

1. El vómito persistente por pérdida de ácido clorhídrico.
2. La terapia con diuréticos en los que se utilizan mercuriales orgánicos.
3. La administración de agentes alcalinizantes.
4. Retención de potasio.

Falta de proteínas. Los niveles de proteínas plasmáticas disminuyen en casos de ayuno prolongado por falta de ingestión de aminoácidos para que se formen proteínas; en la cirrosis hepática, por falta de síntesis proteica y en las enfermedades renales por pérdida de proteínas en la orina. Todas estas condiciones se asocian con la formación de edemas. También se observan pérdidas repentinas de proteínas en los estados de hemorragia y en las quemaduras; asimismo se observa un escape hacia el compartimiento líquido intersticial en todas las formas de choque.

### **DIAGNOSTICO DE LOS ESTADOS DE DESEQUILIBRIO LIQUIDO.**

En la práctica de la medicina veterinaria, el reconocimiento de los estados de desequilibrio líquido representa el ejercicio de un criterio clínico. Las observaciones del médico y la historia del paciente son de importancia vital para estimar la naturaleza y el grado de desequilibrio de líquidos.

Todos aquellos estados en que se observe hemorragia externa, edema, diarrea, vómito, oliguria o poliuria, así como polidipsia o aversión a beber agua, son fácilmente identificables por el médico o por el mismo dueño del paciente. Además se observarán los siguientes síntomas en el perro: sed, resequedad de las membranas mucosas, oliguria, debilidad y letargia. Por otro lado la depleción de sodio se caracteriza por síntomas de taquicardia, membranas mucosas húmedas, falta de turgencia en la piel; se observan débiles los animales y se fatigan con facilidad.

La mayoría de las depleciones de líquidos orgánicos abarcan pérdidas de agua y también de sodio, estos síntomas pueden ser mixtos. La depleción de potasio se asocia con una debilidad muscular progresiva, atonía intestinal, distensión abdominal y cambios electrocardiográficos. Los desequilibrios ácido básicos pueden pasar inadvertidos. La alcalosis metabólica produce un tipo de respiración muy superficial en el animal en descanso. Pero en contraste se observa en la acidosis un incremento en la frecuencia y profundidad de la respiración. La presencia de desequilibrios ácido básicos también puede predecirse si se tiene conocimiento de las condiciones clínicas que prevalecen, es decir, la presencia de vómito, diarrea, diabetes sacarina, etc.<sup>2,3,4,5,16,20</sup>

Además de utilizar el criterio clínico, el médico puede ayudarse a establecer el diagnóstico de los estados de desequilibrio líquido si mide algunos parámetros fisiológicos como los siguientes:

### Sangre

Hematócrito, hemoglobina, cuentas de glóbulos blancos, urea, glucosa, pH, PCO<sub>2</sub>, exceso de gases o el bicarbonato estándar.

### Plasma

Las concentraciones de los electrolitos como el Na<sup>+</sup>, N<sup>+</sup>, Cl-HCO<sub>3</sub>, proteínas totales, albúmina, colorantes indicadores de funciones fisiológicas.

### Orina

En muestras de 24 horas: volumen, densidad específica, electrólitos, acidés titulable, pH, urea proteína, glucosa.

### En el paciente Animal

Presión venosa central, presión arterial media, y las presiones sistólica y diastólica.

Aunque muchas de estas determinaciones no se realizan en el consultorio, algunas se pueden juzgar clínicamente. En algunos casos de interpretación de algún resultado es más complicada de lo que parece a primera vista. Por ejemplo, el médico puede imaginarse que la medición plasmática de la concentración de sodio podría ser de gran valor al diagnosticar una depleción de agua (una elevación en su concentración) o una depleción predominante de sales (disminución de su concentración).

Como ya se mencionó, los cambios en los niveles de sodio rápidamente producen cambios osmóticos de agua a través de las membranas celulares en la dirección que logre minimizar las alteraciones en las concentraciones de sodio. Esto se explica por qué el sodio plasmático se mantiene dentro de los límites normales hasta el momento en que la depleción de agua o sales y está muy avanzada. De manera similar, si se descubre que los niveles de potasio plasmático se encuentran dentro de los rangos normales, ello no significa que los niveles orgánicos de este ion se encuentran normales. En la depleción de potasio la pérdida se sostiene inicialmente debido al líquido extracelular. Ahora bien, si los niveles plasmáticos de sodio o potasio se encuentran en concentraciones por debajo de los límites normales, se diagnostica una depleción del ion correspondiente. Por otro lado, el mantenimiento de las concentraciones de sodio y potasio dentro de los límites normales no indica la ausencia de depleción.

### Tipos de deshidratación

#### ISOTÓNICA

- Igual pérdida de agua y electrolitos
- Concentración de electrolitos en sangre normal
- Hemorragias, ayuno, anorexia, vómitos

#### HIPERTÓNICA

- Sólo se pierde agua
- Concentració de electrolitos elevada (concentrado)
- Diabetes, sudoración, golpe de calor.

#### HIPOTÓNICA

- Pérdida de Na pero no de agua
- Concentracio de Na menor
- Tras isotónica con mucha ingesta de agua suele darse la hipotónica

### EXPLORACIÓN GENERAL de los siguientes parámetros:

- 1. PESO ANIMAL

- 2. ELASTICIDAD DE LA PIEL o pliegue cutáneo: Para comprobar una posible deshidratación, comprobaremos en la región del cuello si la piel se recupera tras un pellizco.
- 3. MUCOSAS : color (rosado: normal; pálido: deshidratación), humedad (ásperas, acartonadas...)
- 4. PPM .pulso: si hay deshidratación el pulso es débil y rápido porque hay poco volumen. A veces es imperceptible y pueden haber arritmias. El pulso normal en el perro será de 60-120 ppm, en gatos 90-140ppm. En cachorros y gatitos hasta 180ppm
- 5. RPM Respiración: si hay deshidratación la respiración es rápida y superficial.
- 6. TRC , tempo de relleno capilar: normal < 2 segundos; deshidratación > 2 segundos.
- 7. TEMPERATURA : en caso de deshidratación se produce hipotermia (inferior a 38,3 °C) por la pérdida de sangre ya que ésta es la que mantiene la temperatura corporal. Cuando se pierde sangre y agua se produce vasoconstricción.

## DESHIDRATACIÓN EN PERROS SUS CAUSAS Y EFECTOS Y TERAPIA FLUIDA RECOMENDADA

CAUSAS	Deficit de H <sub>2</sub> O aprox en Litros	Mmol de Na*	Mmol de K+	Alteraciones Hematologicas y electrolíticas	Terapia fluida necesaria
Diarrea leve	0.8 – 1,2	60	32	Hematocrito(Ht) ↓ K↑	0.4 – 0.6 L Sol de Hartman, Sol de Ringer + lactato con 3 g de KCl IV
Diarrea grave	2.2 – 2.5	200	80	Ht↓, PPT↓, Na↓, K↓,HCO <sub>3</sub> ↓	0.8 – 1.0 L Hartman y Normosol R+3g KCl
Falta de agua por un día	0.2- 0.8	8 - 40	12 - 32	PPT↑,Na↑, Cl↓, HCO <sub>3</sub> ↓	0.1 – 0.3 agua PO+0.5g NaCl+0.7g KCl
Falta de agua por 3 días	0.6 – 2	30 - 60	24 - 80	PPT↑, Na↑,Cl↓,HCO <sub>3</sub> ↓	0.2 – 0.5 L Hartman, Ringer, Normosol+0.3L dextrosa 5% IV,+0.3 L PO+4g KCl,+ 3g NaCl
Secuestro líquidos por secuestro intestinal	0.2 - 2	8 - 60	12 - 34	HT↑,PPT↑,HCO <sub>3</sub> ↓	0.5 – 0.6 L HARTMAN Ó NORMOSOL Ó SOL RINGER+0.1-0.2NHCO <sub>3</sub> 5%IV+ 3L PO+1.5G KCl + expansores o plasma si necesario
Ejercicio fuerte rápido	0.08 – 0.4	8 - 40	4 - 20	Ht↑, PPT↑, Na↑, K,HCO <sub>3</sub> ↓	0.1 – 0.5 L PO+0.5g KCl
Ejercicio intenso prolongado	0,8 – 2.0	80 - 200	40 - 100	Ht↑,PPT↑,KCl↓,Cl↓	0.5 – 1.0L Hartman, Ringer IV, ó 0.8 – 2.0L PO+10g ClNa+10g KCl

NORMOSOL es una presentación comercial que contiene por cada 100 mL cloruro de sodio, 526 mg; acetato sódico, 222 mg; Gluconato sódico, 502 mg; cloruro de potasio, 37 mg; Cloruro de magnesio hexahidrato, 30 mg. Puede contener además HCl y/o NaOH para ajustar el pH a 6.6 (4.0 to 8.0); 294 mOsmol/litro.

## TRATAMIENTO DE LOS DESEQUILIBRIOS LIQUIDOS ORGANICOS ASPECTOS GENERALES

**LA EVIDENCIA DE EXITOS O FRACASOS AL ADMINISTRAR FLUIDOS EN EMERGENCIAS DE LOS ANMALES DOMÉSTICOS ES MUY CIRNCUNTANCIAL, Y DESCRIPTIVA; PORQUE NO SE AJUSTAN A LOS ESTANDARES DE EVIDENCIA, CON EL MÉTODO CIENTIFICO,**

a) En el momento apropiado se cura el síndrome primario que predispone al estado de desequilibrio líquido, ESCOGIENDO la terapia adecuada lo más pronto posible; por ejemplo, mediante la administración de hormona antidiurética para tratar la diabetes sacarina, la administración de insulina en la diabetes sacarina; el uso de agentes quimioterapéuticos en las infecciones intestinales causantes de diarrea, etc. Al instituir la terapia contra las causas principales del desequilibrio de los líquidos y electrolitos se corregirán el desequilibrio orgánico. Es decir, la terapia insulínica no sólo restaura el metabolismo de los carbohidratos en los casos de diabetes sacarina, sino también corrige la cetoacidosis que acompaña a esta disfunción. doi: [10.3389/fvets.2017.00127](https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00127)

b) A pesar de que los estados de desequilibrio líquido orgánico presentan deficiencias líquidas, también puede suceder lo opuesto. Por ejemplo: la presencia de edema acompaña a problemas como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática y ciertos caso de daño renal. Este cúmulo

de cantidades excesivas de líquidos en el compartimiento intersticial se controla con sólo restringir la ingestión de sodio y aumenta la excreción de agua y electrolitos en la orina por medio de la administración de medicamentos diuréticos.

c) Antes de instituir un tratamiento par los estados de depleción líquida se identifica la naturaleza y la extensión del desequilibrio. En teoría la selección la terapia líquida correcta para reemplazar la deficiencia y se calcular el volumen que se necesita. Sin embargo, esta es una situación ideal que difícilmente se logra en la práctica, y por lo general es necesario seleccionar de manera empírica el volumen del líquido.

La respuesta subsecuente al tratamiento se valora según la mejora observable clínicamente sobre los cambios de la presión venosa central, el volúmen de orina, y los parámetros importantes que confirman el éxito de la terapia líquida y estimulan la posibilidad de que se requiera la administración de cantidades adicionales de líquido de reemplazo.

Existen ciertas fórmulas matemáticas útiles para calcular los requerimientos líquidos, sin embargo, cada animal debe ser medicado individualmente.

d) Hay que tener presente que la administración de terapias líquidas excesivas causan tanto daño como el producido por la falta de medicación recomendada, por lo que se aconseja de una manera general que la dosis de líquidos sea menor que la necesaria cuando se tenga duda del volumen exacto requerido por el paciente.

Si se administran cantidades excesivas de agua se provocar un síndrome llamado de intoxicación por agua. Entre sus síntomas están convulsiones, temblores musculares, edema cerebral y hemoglobinuria. Se prestará mucha atención al aplicar una terapia líquida intravenosa, sobre todo en aquellos estados donde existe insuficiencia cardiaca. En estas circunstancias la muerte puede ocurrir debido a la carga excesiva que recae sobre la víscera cardiaca o por edema pulmonar.

e) La vía de administración de los líquidos depende obviamente de varias circunstancias.<sup>3,4,6,11,13,14,18</sup> Pero de una manera general la administración bucal sería la

vía de elección en aquellos casos donde la depleción líquida sea moderada, mientras que las infusiones intravenosas serán indicadas en casos de pérdidas líquidas graves.

La vía bucal no se utiliza cuando el animal sufra vómito u obstrucción intestinal.

La infusión intravenosa es la única vía parenteral satisfactoria para la administración de líquidos. La inyección subcutánea de líquidos es útil solamente cuando se desea administrar pequeños volúmenes, prevalecer este criterio aun cuando se añada hialurodinasa a la solución para promover la velocidad de absorción.

Si se administra por vía subcutánea una solución hipotónica, los líquidos que no se absorben disminuirán los niveles de sodio y cloro orgánicos, y esto a su vez provoca una disminución más aguda del volumen sanguíneo.

En los casos de emergencia cuando pelagra la vida del paciente, y la vía intravenosa no está disponible para la administración de líquidos, recurre a la infusión intraperitoneal.

f) Si a un paciente se le va a anestesiarse y a intervenir quirúrgicamente, se corregirán los desequilibrios líquidos antes de inducir la anestesia, y continuar la terapia líquida durante el período posoperatorio, si es necesario.

g) Es aventurado suponer que los desequilibrios ácido básicos se corrigen con la sola administración de soluciones a base de sustancias acidificantes o alcalinizantes.

Cuando existen desequilibrios ácido básicos, éstos se acompañan de pérdidas de agua y de varios electrolitos. Estas pérdidas de agua y electrolitos causarían más daño al paciente que el mismo desequilibrio acidobásico. Entonces es más importante corregir el desequilibrio de líquidos y electrolitos y después el acidobásico.<sup>1,4,7,10</sup>

## **SOLUCIONES O LIQUIDOS DE REEMPLAZO**

En caso de que un paciente presente deshidratación, es preciso reemplazar el líquido perdido y para ello se pueden emplear tres tipos de soluciones:

### **TIPOS DE FLUIDOS**

#### **CRISTALOIDES**

#### **COLOIDES**

#### **DERIVADOS DE LA SANGRE**

##### **1. CRISTALOIDES**

Están formados por agua, electrolitos y otros solutos. Los cristaloides aumentan el volumen plasmático (intravascular). Se emplean como fluidos de mantenimiento, para promover el flujo de orina y para corregir deshidratación y pérdidas de líquido.

Por otra parte, con respecto al plasma, los cristaloides pueden ser hipotónicos, isotónicos e hipertónicos.

##### **Cristaloides isotónicos**

Las soluciones isotónicas son aquellas que tienen la misma concentración de solutos que el plasma.

- Lactato de Ringer: (cloro CL, sodio Na, potasio K, ion lactato). En el organismo, el lactato se convierte en bicarbonato. Utilizado en Shocks

- Cloruro de Sodio al 0.9% isotónico o suero fisiológico = ClNa 0.9%.

- Esterofundina: fluido de mantenimiento, no de hospitalización.

##### **Cristaloides hipertónicos**

Las soluciones hipertónicas se definen como aquellas que tienen mayor concentración de solutos que el plasma.

Se utilizan para atraer líquidos de las células y del espacio intercelular, a los vasos



sanguíneos. Su uso

demasiado prolongado es peligroso, porque puede provocar una deshidratación celular.

- Solución glucosada al 10%
- Solución glucosada al 50%
- Solución salina hipertónica al 7.5%= ClNa 7.5%
- Solución de Manitol (esta última se utiliza no para rehidratar, sino para forzar la diuresis, ya que el manitol es filtrado en los glomérulos, y atrae agua a los túbulos renales)

Cristaloides hipotónicos

Las soluciones hipotónicas son aquellas que tienen una concentración de solutos menor que el plasma.

- Solución de glucosa al 5%
- Solución Dextrosa

## 2. COLOIDES

El término coloide se refiere a aquellas soluciones cuyos solutos son de gran tamaño, e incapaces de salir de los vasos sanguíneos. Las soluciones coloidales contienen partículas en suspensión de alto peso molecular que no atraviesan las membranas capilares, de forma que son capaces de aumentar la presión oncótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular..

Básicamente, suelen ser proteínas o polisacáridos no metabolizables (no aportan energía). Aumentan el volumen sanguíneo (presión oncótica), dado que captan agua de los tejidos y la traspasa a los vasos.

Su administración puede provocar deshidratación ya que recuperan agua de la periferia (espacios celular e intercelular) para aumentar el volumen sanguíneo.

Existen dos tipos de coloides,

- los de origen natural (albúmina, plasma y sangre)
- Los sintéticos (Dextranos y gelatinas).

Coloide de origen natural

Plasma

Contiene de 2,5 a 3,5 g/dl de albúmina, que es la responsable de mantener la presión oncótica de la sangre.

Se suele usar plasma fresco o congelado (antes de las 3 horas de extracción) pues conserva todas sus funciones de transporte de fármacos, enzimas, hormonas, toxinas...

El plasma humano es válido para animales.

La dosis para el animal sería de 10-20 ml/kg PV

Coloides sintéticos

Dextranos

Mezcla de polisacáridos de elevado peso molecular. No aportan energía.

- Dextrano 40: vida media 2h-4hs
- Dextrano 70: vida media 24hs.

Gelatinas

Proteínas/gelatinas de elevado peso molecular con una vida media, relativamente, corta de 2-4hs.

Los principales inconvenientes que plantean son:

- Puede alterar el tiempo de coagulación.
- Presentan riesgo de reacción anafiláctica y nefrotoxicidad.

## 3.SANGRE

Sangre entera mezclada con anticoagulante.

- Se administra con un hematocrito (Hto) menor al 25%
- Dosis: 20-25 ml/kg en perfusión en un plazo siempre superior a las 2 horas. Si es necesario se puede administrar en bolos (se suele hacer en gatos)
- Se administra con una bolsa especial de transfusión, y un gotero con filtro para retener posibles microcoagulos.

Indicaciones para una transfusión

- Anemias
- Disfunciones hemostáticas (problemas coagulación)
- Hipovolemias (caída volumen sanguíneo)
- Hipoproteinémias
- Neutropenias (caída de neutrofilos)
- Combinaciones de las anteriores causas

Perfil de Donantes

La sangre empleada en una trasfusión veterinaria proviene habitualmente de otros animales denominados donantes. La sangre puede tener 4 orígenes:

- Animal propio del centro u Hospital veterinario
- Sangre proporcionada por el cliente
- Banco de sangre propia o de otra clínica.
- Autotrasfusión.
- 

En la consideración del donante, un concepto importante es el de donante ideal, que hace referencia a las características ideales del donante y que pueden variar en función para cada especie:

Perros: carácter dócil, mayor de 20-25kg, sano (sin parásitos, Leishmania...), Vacunado, desparasitado,

joven, con un hematocrito superior al 40%,... preferiblemente de cuello largo

Gatos: carácter dócil, pelo corto , mayor de 5kg, entre 2-5 años, sano, vacunado, desparasitado, gato

indoor, negativo a FIV, Leucemia, Toxoplasma, PIF,...

Grupos sanguíneos

PERRO: En el perro se han tipificado ocho grupos antigénicos eritrocitarios, aunque se sabe que hay al menos 13 sistemas de grupos sanguíneos diferentes, que corresponden a variantes de esos antígenos.

Estos grupos antigénicos son identificados con la sigla DEA (Dog Erythocit Antigen) seguidos de los números uno al ocho respectivamente.

DEA 1.1 (42 % de los perros)

DEA 1.2 (20 % de los perros)

DEA 1.3

DEA 3

DEA 4

DEA 5

DEA 7

En los caninos la primera transfusión hecha al azar suele ser segura ya que no hay anticuerpos naturales capaces de desencadenar la respuesta de incompatibilidad. A partir de 5 días desde la primera transfusion se detectan los anticuerpos que destruyen los eritrocitos transfundidos, en una próxima transfusión con la misma carga antigénica la respuesta será inmediata.

GATO: En el gato existen tres grupos sanguíneos

A (90%)

B (Devon Rex, Británico, Angora Turco)

AB (muy raro)

aunque en realidad sería un único grupo sanguíneo pero con tres fenotipos posibles

Las sangres de los distintos fenotipos son incompatibles desde una primera transfusión, además no existe un donante universal. Es imprescindible la tipificación del grupo sanguíneo tanto del donante como del receptor, antes de cualquier transfusión.

La mayoría de los gatos son A y es muy raro que sean AB. Pero la frecuencia de grupos sanguíneos varía entre razas y zonas geográficas.

Recolección de Sangre:

Respecto a las particularidades del proceso de extracción, éstas pueden cambiar también según la especie:

Perro: utilizaremos CPDA 1 (anticoagulante como la heparina). Se suele extraer de la yugular un volumen aproximado de 450ml bajo efectos de un sedante.

Gato: Se pueden extraer hasta 11ml/kg de peso cada 3 -4 semanas. No utilizaremos la bolsa de 500 ml.

Sacaremos 2ml de anticoagulante de la bolsa de 500ml de perro con una jeringa de 20 ml. Acto seguido, sacaremos 18 ml de sangre al gato donante. Dar la mezcla de 2ml de anticoagulante y de 18ml de sangre al receptor.

Se puede reponer el volumen extraído al donante con el doble de solución fisiológica o Ringer Lactato.

El proceso de transfusión sanguínea

En el proceso de transfusión sanguínea debemos prestar siempre atención al estado del paciente receptor controlándolo cada 10 minutos durante los primeros 30 minutos, y posteriormente cada 30 minutos. La dosis inicial será de 0.25 ml/kg la primera media hora y después 10ml/kg/hora siendo en cardiopatas de 4ml/kg/ hora.

Los parámetros que debemos controlar son temperatura, pulso y respiraciones. Ante la aparición de reacciones adversas a la transfusión (vómito, diarreas, urticaria, hemoglobinuria, etc.), tendremos que parar inmediatamente.

## ESTADOS ESPECIALES QUE REQUIEREN ATENCIÓN CUIDADOSA

### CHOQUE (SHOCK)

Síndrome clínico que supone un fracaso circulatorio periférico que se traduce en una disminución de la perfusión tisular, un bajo aporte de oxígeno periférico (se transforma en CO<sub>2</sub>) y a su vez un bajo aporte de nutrientes (metabolitos tóxicos). Los órganos acumulan toxinas que no pueden eliminar, CO<sub>2</sub>, metabolitos, así como tampoco reciben nutrientes ni O<sub>2</sub>.

El motivo principal de esta situación es, generalmente, una caída de la presión arterial

Esta situación de descompensación puede dar lugar a la muerte de células, y a fallos orgánicos.

No se considera una patología, si no que es un término clínico, una situación.

SHOCK:

Caida importante de la presión arterial

Con estos signos de Shock, encontraremos:

- ACIDOSIS CID (Coagulación Intravascular Diseminada) Coagulos Petequias
- INTOXICACIÓN CELULAR Fallos multisistémicos (fallos multiorgánicos)

En estados de Shock las glándulas Suprarenales segregan adrenalina, lo que provoca vasoconstricción periférica, para intentar mantener la presión oncótica.

#### Shock cardiogénico

El shock cardiogénico se origina cuando el corazón bombea sangre de manera insuficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo. El corazón es incapaz de garantizar un aporte sanguíneo suficiente a los órganos.

Las situaciones patológicas que se relacionan con el shock cardiogénico son :

- Estrés
- arritmias graves
- Enfermedades parasitarias: filariosis
- Cardiomiopatía dilatada (en razas Toy, músculo miocardio más delgado y cámara más grande)
- Tumor intracardiaco
- Contusión en zona precordial (golpe en el corazón)
- el aporte de O<sub>2</sub> a la periferia
- El aporte de nutrientes (sobre todo glucosa)
- Los niveles de CO<sub>2</sub>
- Los niveles de metabolitos tóxicos

#### Shock hipovolémico

El shock o choque hipovolémico, es un síndrome complejo que se desarrolla cuando el volumen sanguíneo circulante baja, y disminuye la presión en los vasos sanguíneos. Es un estado clínico en el cual la cantidad de sangre que llega a las células es insuficiente para que estas puedan realizar sus funciones. Este tipo de shock puede hacer que muchos órganos dejen de funcionar,

por lo tanto, el choque hipovolémico es una situación de urgencia veterinaria.

Como consecuencia de

- Deshidratación. Pérdida de agua (a través de los capilares, vómitos, diarreas, intoxicaciones...)
- Pérdida de sangre entera (hemorragia interna/externa)
- Pérdida de plasma (fístulas graves, quemaduras + 20% superficie corporal...)

#### Shock vascular

El choque vascular se debe a una vasodilatación de tipo agudo que ocasiona una caída brusca de la presión sanguínea.

Puede tener 3 orígenes:

##### 1.- Shock endotóxico/séptico o tóxico:

Producido por la presencia de bacterias en sangre, sobre todo, bacterias "Gram negativas", que presentan toxinas vasoactivas capaces de dilatar los vasos sanguíneos. Se abren las fenestraciones endoteliales y el plasma sale muy rápido y la presión cae. Encontramos la formación de edemas y a veces gangrena.

##### 2.- Shock anafiláctico o anafilaxia:

El paciente presenta alergia frente a una sustancia y este alérgeno, provoca la liberación masiva de histamina por parte de los basófilos. La histamina es una sustancia vasoactiva que produce vasodilatación y abre las fenestraciones endoteliales, favoreciendo la salida de plasma y la caída de la presión.

En estos casos la solución es la administración de adrenalina para recuperar el tono de

la musculatura lisa de los vasos

### 3.- Shock neurogénico:

Shock causado por un mal funcionamiento del SNC. Es poco frecuente pero puede aparecer en anestesia general profunda por agentes hipotensores (halotano o metoxifluorano) y en la parálisis vasomotora por traumatismos medulares y cráneoencefálicos

que afecten a zonas que mantienen el tono vascular.(bulbo raquídeo)

Cuando encontremos un Shock la PRIORIDAD es el restablecimiento de la presión con Lactato de Ringer (solución Isotónica)

Si no tenemos Lactato de Ringer, usar la Solución de Ringer y añadir Bicarbonato.

Si no tenemos ninguno, utilizar Suero Fisiológico y añadir Potasio y Bicarbonato.

Si el Shock es Vascular, también podemos añadir adrenalina para provocar vasoconstricción y aumentar la presión.

En cualquier estado de Shock podemos dar CORTICOIDES (cortisona). Es reguladora del tono muscular y nos ayuda a la recuperación de la luz vascular, además de evitar edemas.

Por lo expuesto hasta aquí se hace evidente que existen muchos factores relacionados con el criterio de selección de la terapia líquida y del volumen que se administrará.

Existen muchas soluciones de donde escoger con diferentes formulaciones; sin embargo **es aconsejable que el médico se familiarice con unas cuantas** en lugar de tener un conocimiento ligero de muchas.

Si las soluciones de reemplazo se administran rápidamente por vía parenteral, se puede agravar el desequilibrio líquido o electrolítico del paciente. Toda terapia líquida o electrolítica por vía parenteral ser administrada lentamente.

a) Sangre, plasma y substitutos del plasma.

Se administran por vía intravenosa en casos de hemorragia y choque. La sangre o los glóbulos rojos también se utilizan para tratar la anemia, y en el tratamiento de la hipoproteinemia se administra el plasma o un sustituto adecuado.

b) Agua

Se administra por vía bucal, y en aquellos casos en que exista una depleción moderada de agua se corrige dando acceso al agua de bebida.

c) Dextrosa al 5% en agua y solución salina con dextrosa

Estas soluciones son isotónicas con el plasma y se administran en aquellos animales que sufren una depleción primaria de agua. En estos casos, la glucosa es rápidamente asimilada y almacenada, y el agua en que se disuelve la glucosa provoca dilución de los líquidos corporales.

También es posible utilizar soluciones de dextrosa al 20 y al 50% con propósitos nutritivos.

d) Solución isotónica de cloruro de sodio (0.9%)

Esta solución se administra por vía intravenosa cuando el agua y los electrolitos se pierden en cantidades aproximadamente equivalentes.

Es la solución más usada, pero hay que hacer notar que la administración de cantidades excesivas causa acidosis.

Solución de Hartman (Ringer lactato). Líquido de reemplazo para uso general, que se administra en casos de acidosis metabólica.

	Compuesto Concentración (gramos/litro)
Cloruro de sodio	6
Lactato de sodio	3
Cloruro de potasio	0.4
Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> 6H <sub>2</sub> O)	0.2
Cloruro de magnesio (MgCl <sub>2</sub> 6H <sub>2</sub> O)	0.2

El anión lactato es convertido en bicarbonato por el organismo y da una concentración de ion bicarbonato similar a la existente en el líquido extracelular

Algunos recomiendan la solución de Hartman en lugar de la solución salina normal porque su fórmula se aproxima a la del líquido extracelular.

Solución de Ringer. Contiene los cloruros de sodio, potasio y calcio. Su composición es similar a la del líquido extracelular, pero no es una solución de uso común.

e) Solución hipertónica de cloruro de sodio (1.5%) y solución isotónica de lactato sódico (1.87%)

Estas son soluciones alcalinizantes que se administran en casos de acidosis metabólica aguda. Sin embargo, la solución de Hartman es la más recomendable para tratar los grados moderados de acidosis.

En el hígado, el ión lactato se oxida y en parte forma bicarbonato y parte es convertido en glucógeno. El acetato sódico y el citrato sódico también son convertidos en bicarbonato por el organismo, y sirven como agentes alcalinizantes.

f) Soluciones isotónicas (0.9%) e hipertónicas (2%) de cloruro de amonio.

Acidifican los líquidos corporales. El cloruro de amonio se convierte en el hígado en urea y ácido clorhídrico. Cada molécula de cloruro de amonio genera una molécula de ácido clorhídrico.

Estas soluciones son las adecuadas para corregir los estados de alcalosis metabólica grave.

Sin embargo, en la práctica se utilizan muy poco por dos razones: primero porque es difícil establecer la dosis correcta, y segundo porque la causa principal de la alcalosis metabólica es la pérdida de líquidos gástricos, lo que se acompaña de una depleción de sodio y de potasio. También se pierden cantidades adicionales de sodio y de potasio por la orina junto con iones bicarbonato, ya que el riñón realiza su propia compensación para el estado alcalótico. Entonces, las pérdidas de cationes metálicos revisten mucha importancia no mejoran con la simple administración de cloruro de amonio<sup>9,10,13,15,16</sup>

g) Déficit de potasio

Se corrigen con la administración única de sales de potasio, por ejemplo, las soluciones de cloruro de potasio. Sin embargo, es más usual añadir la cantidad requerida de reemplazo de este ión al líquido principal utilizado como tratamiento, por ejemplo a la solución de dextrosa al 5%.

Al administrar potasio asegúrese de que los pacientes que sufran de anomalías de la función cardíaca no padezcan oliguria.

h) También hay una gran variedad de otras soluciones, como líquidos nutritivos que contienen glucosa, aminoácidos, minerales y vitaminas.

## TERAPIA DE FLUIDOS POR VÍA SUBCUTANEA (HIPODERMOCLISIS)

**En animales con piel laxa como el perro la administración de líquidos terapéuticos es de gran beneficio.** Ernest Ward, DVM

El autor lo utiliza con frecuencia en perros y otras especies, permitiendo la absorción mas “fisiologica” y lenta.

En esta figura se observan los sitios de administración de soluciones isotónicas en el perro.

Se pueden administrar sueros fisiologicos inclusive por via intraosea

No es una vía muy usada. En animales de muy pequeño tamaño, es complicado cateterizar una vena, optaremos por esta vía. Es muy útil en cachorros debido a la rápida absorción que se produce en éstos. A través de la misma administramos soluciones isotónicas para su absorción, lo que la convierte en una vía de rehidratación lenta (4-6 horas).

No es aconsejable su utilización en niveles de deshidratación superiores al 6%, así como en casos de hipovolemia severa debido a que la vasoconstricción periférica impide la absorción del fluido.

Los 3 puntos de aplicacion de fluidos subcutaneos

- Piel cuello
- Boveda costal
- Piel Flancos

Sites to insert the needle



## FLUIDOTERAPIA EN EQUINOS CON CÓLICO<sup>DR</sup> Luis Monreal, Servicio de Medicina Interna Equina, Facultad de Veterinaria, UAB, Barcelona

Al momento de iniciar la aproximación clínica hacia el paciente, se debe buscar su bienestar, lo que hace necesario administrar el mejor analgésico para suprimir el dolor relacionado con el cólico. La auscultación, palpación (sobre todo la vía rectal) son procedimientos obligados para el diagnóstico.

Es también esencial en cualquier caballo con cólico, evaluar los signos evidentes de deshidratación/hipotensión. Los objetivos principales son:

1. Corregir la deshidratación/hipotensión
  2. Corregir los desequilibrios electrolíticos
  3. Corregir los desequilibrios ácido-base
  4. Deshacer las impactaciones (mediante una sobrehidratación)
- 1- Las soluciones más empleadas en caballos con cólico son los cristaloides poliiónicos isotónicos (Ringer-lactato). La velocidad de administración dependerá del grado de hipovolemia/hipotensión que presente el animal, pero varía entre 10 y 20 mL/kg/h. Por otro lado, la administración de coloides sintéticos (5-10 mL/kg de soluciones de almidón) han demostrado ser más eficaces en mejorar la volemia que los cristaloides, en especial en aquellos caballos con hipoproteinemia y/o

endotoxemia severa. En estas circunstancias clínicas, los coloides recuperan mejor la presión arterial, de forma más rápida y eficaz, y se evita la salida de líquido al espacio intersticial.

2- Se ha comprobado que las alteraciones electrolíticas observadas en la mayoría de los casos de cólico (obstrucciones simples, procesos isquémicos y procesos inflamatorios) son: la hipocalcemia (<3 mmol/L) y la hipocalcemia (<1.4 mmol/L). Cuando se comprueba la existencia de estas deficiencias, se recomienda la suplementación de potasio (10-20 mmol/L) y calcio (5-10 mmol/L) en la fluidoterapia base.

3- Con la evaluación del estado ácido-base, se ha comprobado que los caballos con cólico suelen padecer leves desequilibrios, caracterizados por una acidosis metabólica leve asociada a la hipoperfusión tisular. Los procesos inflamatorios (enteritis anterior, tiflocolitis, etc) son los que presentan una acidosis metabólica más severa. En todos ellos, la administración de una fluidoterapia que mejore la hipovolemia/hipotensión (con cristaloides poliiónicos tipo Ringer-lactato o con coloides sintéticos) son suficientes para corregir el desequilibrio ácido-base detectado. No suele ser necesaria ninguna otra terapia correctora.

4- Para resolver la mayoría de las impactaciones y en ocasiones desplazamientos de colon (desplazamiento dorsal, atrapamiento nefroesplénico) se ha comprobado que la sobrehidratación (bien por vía intravenosa o bien por vía enteral con sonda) es la medida más eficaz. Cuando se administra por vía intravenosa es necesario administrar fluidos isotónicos poliiónicos (Ringer-lactato) a una velocidad de 4-5 veces la de mantenimiento (8-10 mL/kg/h). Sin embargo, en un estudio reciente se ha demostrado que la sobrehidratación por vía enteral (con sonda nasoesofágica) es más eficaz para deshacer las impactaciones de colon y más segura que por la vía intravenosa. En este estudio se recomienda la administración de unos 8-10 L de solución isotónica (ej. 0.9% NaCl), atemperada, cada 2 h y por vía enteral a los caballos adultos (>300 kg). Con esta medida se ha comprobado que se consigue resolver el 99% de las impactaciones y el 83% de los desplazamientos de colon, en menos tiempo y sin complicaciones descritas.

Otros tratamientos específicos:

En casos de íleo paralítico, existen diversos fármacos que se recomiendan para estimular la motilidad intestinal (incrementando la contracción progresiva), además de producir un efecto analgésico y antiinflamatorio. Entre estos fármacos proquinéticos, los más recomendados en la actualidad en caballos hospitalizados con enteritis anterior o íleo paralítico postquirúrgico son:

- Infusión continua de metoclopramida (0.04 mg/kg/h)
- Infusión continua de lidocaína (bolo de 1.3 mg/kg 5' + 0.05 mg/kg/min 24h)

Si con la infusión de uno de los dos fármacos anteriores, o con la infusión alternada de un día uno de ellos y otro día el otro, no se consigue una mejoría evidente, se recomendaría entonces el empleo de otros proquinéticos secundarios como la eritromicina (0.5-1 mg/kg administrado en 60 min).

Además, existen otros proquinéticos actualmente en estudio, pendientes de demostrar su eficacia en estudios clínicos. Estos fármacos son: mosaprida, metilnaltrexona y tegaserod.

En las impactaciones de colon, se sigue recomendando el empleo de laxantes osmóticos (1 g/kg de MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y/o lubricantes (2-8 mLkg de vaselina) para



ayudar a deshacer las impactaciones, aunque su uso está más restringido a caballos con cólico en el campo y siempre que el animal tenga un buen estado hídrico.

### **TERAPIA DE FLUIDOS POR VÍA RECTAL EN EL CABALLO** doi:10.15835/buasvmcn-vm:004917

Tiempo hace que la terapia de fluidos en rectum se usaba con frecuencia

En muchos casos de caballos deshidratados y cuando la terapia fluida IV o per os no es posible,, se puede rehidratar un caballo por vía rectal, el autor lo ha usado en casos de emergencia en caballos muy deshidratados.

Es importante mencionar que el intestino grueso es un punto de resorción de agua muy importante, lo que se nota en las heces del caballo, pues son por lo general con poco agua, la mucosa rectal es muy permeable a los líquidos y medicamentos. Esta terapia fluida per rectum es muy útil sobre todo en condiciones de campo, esto por que no se requiere equipo sofisticado y tampoco soluciones estériles, agregando que es menos riesgosa,

Existe poca información sobre su uso, por lo general la información existente es circunstancial y con poca metodología científica.

Cuando se ha tenido de usarla o presenciarla, la mejoría de los pacientes mejora y se observa que los parámetros sanguíneos (de los pocos reportados). Pero problemas secundarios o efectos secundarios al usar la vía rectal para rehidratación no ha sido reportada.

Una formula recomendada ha sido reportada con los siguientes ingredientes disueltos en agua demineralizada doi:10.15835/buasvmcn-vm:004917:

Na<sup>+</sup> 135mmol/L, K<sup>+</sup> 5 mmol/L, and Cl<sup>-</sup> 95 mmol/L. Antes de aplicarla per rectum es aconsejable calentarla a la temperatura corporal del equino (37°C), Con un tubo nasogástrico bien lubricado se inserta lo mas posible en el recto, se puede como lo ha realizado el autor, introducirlo manualmente hasta donde posible. Procurando no administrar mas de 5 litros en cada ocasión. El autor en campo ha utilizado agua purificada, añadiendo 9g de sal por litro, y por gravedad aplicándola con lentitud.

Mucho cuidado al introducir un tubo o la mano enguantada lubricada, por la posibilidad de rasgar la mucosa o atravesarla, lo cual puede poner en riesgo la vida del caballo, El autor ha tenido la experiencia al examinar un equino per rectum, y al encontrarse con una inflamación viral del GI, la mucosa estaba muy inflamada y labil, lo que dio lugar a una rotura del GI, y el equino tuvo que ser sacrificado. Entonces la auctación per rectum en equino debe realizarse con paciencia y cuidado, lo que coincide con otros autores.

URL: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=8940951&pid=19239>

### **TERAPIA DE FLUIDOS EN CABALLOS DESHIDRATADOS**

Es importante hacer notar que un caballo de 500kg consume al dia de 40 a 50 litros de agua para equilibrar sus necesidades diarias.

Un caballo al hacer ejercicio intenso puede perder hasta 15 litros de agua por hora, lo mismo sucede con caballos sudando durante el proceso de dolor por un cólico. Un caballo al trote pierde hasta 12 ltros de agua por hora en condiciones ambientales por hora.

El sudor de los caballos es isotónico y su composición obvio es: agua, sodio, potasio y cloro, tal cual sería la composición de su plasma. El agua es entonces un nutriente importante para llevar a cabo todas las funciones corporales. El agua mantiene la humedad de los procesos digestivos y de la orina, equilibra el volumen sanguíneo normal y es de gran ayuda para mantener en equilibrio de las glándulas sudoríparas.

En los procesos de deshidratación la pérdida de electrolitos puede afectar el equilibrio del sistema muscular y de todo el sistema orgánico, poniendo en peligro la salud y la vida del equino

#### SÍNTOMAS

La prueba del pellisco de la piel a nivel de la base del cuello, por 2 a 3 segundos, falla, es decir la piel no regresa a su estado de turgencia natural.

Ojos hundidos

Orina concentrada

La piel no tiene su color normal y su actividad no es normal (no responde a las moscas)

Se presentan espasmos musculares y señales de dolor en general

La saliva es poco abundante, lo que impide una buena alimentación.

Es posible la presencia de un cólico por impactación o constipación gastrointestinal

Se pueden detectar arritmias cardiacas

El caballo aparece deprimido

Cuando se toma la decisión de administrar una terapia fluida en un paciente equino, existen dos posibles caminos doi: [10.1016/j.cveq.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2017.11.013)

Uno lo es escoger entre la terapia de fluidos por vía oral o la vía intravenosa.

La otra posibilidad es administrar fluidos en una sola aplicación o optar por la administración continua.

Si escogemos la vía oral es necesario asegurarse de que el GI está funcionando de manera normal para que el paciente acepte la administración oral de fluidos.

Cuando el paciente muestra señales de reflujo excesivo, la vía oral no es recomendable, debido a que probablemente el equino está sufriendo una parálisis del sistema gástrico ((ileum paralítico).

En el momento de decidir el uso de la administración de fluidos en un paciente equino, por la vía IV, recordemos que esta vía puede salvar la vida de un paciente con deficiencia en la absorción de fluidos terapéuticos por vía oral.

La administración de fluidos IV tiene la ventaja de obviar la vía GI, pero tiene sus pros y sus contras. Puede salvar la vida de un paciente, pero su administración IV debe realizarse con paciencia y tiempo. Los fluidos IV no se deben administrar rápido, y en casos de impactaciones del GI no son de ayuda. Por lo general los MVZ's al atender un caballo con cólico o deshidratación, no llevan líquidos para aplicación IV, El autor considera oportuno mencionar que es útil anidar en el botiquín Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio, Sulfato de Magnesio; en sales normales comprables por kg en farmacias de prestigio (Farmacia Paris, etc. En Mexico). Y como primera instancia, se recurre a la administración oral de fluidos. Para esto se usan tres cucharadas soperas de cada sal en una cubeta de 5 litros, que es la cantidad máxima recomendable para administración oral. Se instala la sonda nasoesofágica y se administra la solución por gravedad o con bomba manual. Si existe un reflujo, se puede sospechar de un ileum y entonces se recurre a la administración IV de fluidos.

En el caso de que se requiera de otra solución (Hartman, etc.) se le solicita al dueño del paciente proveerlas lo más rápido posible.

En el cuadro siguiente podemos observar los fluidos que se pueden administrar a los pacientes equinos cuando la emergencia lo requiere.

## FLUIDOS UTILIZABLES EN LA PRÁCTICA DE CAMPO PARA EQUINOS CON DESHIDRATACIÓN Y SUS CONCENTRACIONES EN meq/L

SUEROS IV	Na <sup>+</sup> (meq/L)	K <sup>+</sup> (meq/L)	Cl <sup>-</sup> (meq/L)	Ca <sup>++</sup> (meq/L)	Mg <sup>++</sup> (meq/L)
Normosol R	140	5	98	0	3
Ringer Lactato	130	4	109	3	0
Salina al 0.9%	154	0	154	0	0
Solución salina 7.2% hipertónica	1232	—	1232	—	—

### LITERATURA CITADA TERAPIA LIQUIDA

- 1.- Ann, Gilroy, B.: Emergency care nursing. Part II. Oxygen is good- stress is bad- fluids are almost always a good idea. *The Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 10:1, 61-65, (1989).
- 2.- Baker, M.A.: Effects of Dehydration and Rehydration on Thermoregulatory Seating in Goats. *Journal of Physiology* 417: 421-435 (1989).
- 3.- Banerjee, A.K., Angulo, A.F., Dhasmana, K.M. & Kong-A-San, J.: Acute diarrhoeal disease in rabbit: bacteriological diagnosis and efficacy of oral rehydration in combination with loperamide hydrochloride. *Laboratory Animals* 21: 314-317 (1987).
- 4.- Dupe, R.J., Goddard, M.E. & Bywater, R.J.: A comparison of two oral rehydration solutions in experimental models of dehydration and diarrhoea in calves. *Veterinary Record* 125: 620-624 (1989).
- 5.- Flores A.M.Z., Rosiles, M.R., Fuentes, H.V.O. y Ponce M. H.: El efecto de la deshidratación sobre los niveles sanguíneos de sodio y potasio en el pollito de engorda recién nacido. *Vet. Méx.* 19: 99-104 (1988).
- 6.- Gross, D.R., Mc Crady, J.D.: Drugs affecting fluid and electrolyte balance. In: *Veterinary pharmacology and therapeutics* 4th ed. Edited by: Meyer, L.J., Booth, N.H. Mc Donald, L.E. pp. 567-572. Ed. Iowa State University Press, USA, 1977.
- 7.- Gross, D.R.: General concepts of fluid therapy. In: *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th ed. Edited by: Booth, N.H., Mc. Donald, L.E. pp. 544-550. Ed. Iowa State University Press. USA, 1988.
- 8.- Heath, S.E., Naylor, J.M., Guedo, B.L., Petrie, L., Rousseaux, C.G. and Radostits, O.M.: The effects of feeding milk to diarrheic calves supplemented with oral electrolytes. *Can. J. Vet. Res.* 53: 477-485 (1989).
- 9.- Krupp, M.A.: Fluids and electrolites. In: *Medical pharmacology* 6th ed. Edited by: Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A. pp. 463-473 Ed. LANGE Med. Publ. USA, 1978.

- 10.- Mudge, G.H.: Agents affecting volume and composition of body fluids. In: The pharmacological basis of therapeutics 6th. ed. Edited by: Goodman, A., Goodman, L.S. Gilman, A. pp. 848-884. Ed. Mcmillan publishing Co. USA, 1980.
- 11.- Naylor, M.J.: Oral fluid therapy in neonatal ruminants and swine. *Vet. Clin. of North America: Food Animal Practice* 6(1): 51-67 (1990).
- 12.- Parrott, R.F., Thornton, S.N.: Effects of psychological stress and dehydration on plasma cortisol, oxytocin and vasopressin in Clun Forest sheep. *Physiological Society: 91P* (1987).
- 13.- Phillips, R.W.: Oral fluid therapy; some concepts on osmolality, electrolytes and energy. In: *Veterinary Pharmacology and Toxicology*. Edited by: Ruckebush, Y., Toutain, P., Koritz, G.D. pp. 115-132. Ed. MPT Press Limited, Great Britain, 1983.
- 14.- Ritchie, W.B., Otto, M.C., Latimer, K.S. and Crowe, T.D.: A technique of intraosseous cannulation for intravenous therapy in birds. *The Compendium Cont. Educ. Pract. Vet.* 12:1, 55-58, (1990).
- 15.- Roussel, J.A.: Fluid therapy in mature cattle. *Vet. Clin. of North America: Food Animal Practice* 6(1): 111-123 (1990).
- 16.- Roussel, J.A., Kasari, R.T.: Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. *Veterinary Medicine: 303-311* (1990).
- 17.- Sheridan, E., Patterson, H.R., Gustafson, E.A.: *The drug the nurse the patient*. 7th ed. Chapter: Drugs used to maintain fluid and electrolyte balance. pp. 409-431. Ed. W.B. Saunders. USA, 1982.
- 18.- Tremblay, R.R.M.: Intravenous fluid therapy in calves. *Vet. Clin. of North America: Food Animal Practice* 6(1): 77-101 (1990).
- 19.- Tyler, R.D., Qualls, W.Ch., Heald, D.R., Cowell, L.R. & Clinkenbeard, D.K.: Renal concentrating ability in dehydrated hyponatremic dogs. *JAVMA* 191(9): 1095-1100 (1987).
- 20.- Wright, G.J., Lerche, N.W.: Electrolyte abnormalities associated with diarrhea in rhesus monkeys: 100 cases (1986-1987). *JAVMA* 196(10): 1654-1658 (1990).

## **TRATAMIENTO DEL CHOQUE**

Desde hace mucho tiempo, ha sido objeto de contradicciones y errores conceptuales.

Aun los expertos no se ponen de acuerdo sobre cuáles son las medidas terapéuticas más apropiadas que se deben poner en práctica para el tratamiento del choque. Sin duda esto está relacionado con la compleja y amplia naturaleza de los cambios que ocurren en el paciente que sufre el estado de choque, así como con muchos otros factores relacionados con la iniciación y el mantenimiento del estado de choque. Lo que podría ser una medida terapéutica apropiada para una forma de choque puede ser o estar contraindicada donde el estado de choque en que se encuentra el paciente es un factor importante para que los diferentes medicamentos o tratamientos sean eficaces.

Los actos terapéuticos que pueden salvarle la vida a un paciente en cierta situación pueden provocar la muerte a otros pacientes que se encuentran en situación diferente. En seguida se dará un resumen simplista de las diferentes formas de la terapia de choque, el cual no intenta proporcionar recetas escritas que deben seguirse a pie juntillas en los casos de choque.

El síndrome de choque representa una forma extrema de enfermedad que se considera como una pausa premonitoria de muerte. Fisiológicamente se define como la deficiencia prolongada del flujo sanguíneo a los tejidos.<sup>2,3,4,10</sup>

### **ACTITUDES Y MEDIDAS TERAPEUTICAS LOGICAS**

Parece razonable suponer que existen ciertos pasos obvios a seguir para el tratamiento de choque, entre los cuales están la hemostasis si existe una hemorragia patente, asistencia necesaria para ventilar a un paciente en choque, la inhalación de oxígeno y asegurar que el animal se mantenga lo más cercano posible a la temperatura normal, incluso si se necesita envolverlo y proveerlo de cierta forma de calor artificial. Estos serían procedimientos que se podrían considerar como buenos y de sentido común, pero existen razones para dudar de su verdad.

En la Primera Guerra Mundial los médicos observaron que cuando los heridos en batalla habían sido dejados a la intemperie y expuestos al frío ambiental presentaban un porcentaje menor de mortalidad que aquellos que habían sido mantenidos abrigados y se les habían administrado bebidas calientes. La razón de este efecto deletéreo del calor excesivo consiste en el estrés térmico que produce un estado de dilatación cutánea, mediado por los centros hipotalámicos reguladores de calor.

En este caso, el calor sobre la piel afecta al flujo sanguíneo porque inhibe la constricción simpática de los vasos cutáneos, la cual inicialmente funciona como un mecanismo compensatorio normal del choque. Esto inhibe la resistencia periférica y forma un acumulo de sangre en el lecho vascular cutáneo, lo que a su vez disminuye la presión arterial sanguínea y el flujo sanguíneo a los órganos vitales como el corazón y el cerebro.

Entonces se recomienda que en la práctica no se administre calor directo al paciente en estado de choque, pero sí es necesario colocarlo en un ambiente donde la temperatura pueda considerarse cómoda.

El igual que sucede con el calor excesivo, la terapéutica con oxígeno también es potencialmente letal para el paciente en choque. Lo que a primera vista parece una anomalía, es el efecto protector de la hipoxia por la falta de oxígeno en los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeo y aórtico. Es usual que la estimulación quimiorreceptor periférica sea mayor de lo normal en el animal en estado de choque, por lo menos por dos razones: primero por la hipoxia hipóxica que ejerce una baja presión parcial de oxígeno en la sangre arterial y que puede ocurrir en el choque, y segundo por una hipoxia estática donde se observa un flujo bajo de oxígeno a nivel de los cuerpos aórtico y carotídeo que resulta de la disminución de la presión arterial media.

La estimulación de los quimiorreceptores periféricos provoca aumento de las descargas aferentes quimiorreceptores, las cuales son transmitidas hacia la porción central de los nervios del seno aórtico y carotídeo. Este mensaje aferente es transmitido no sólo a los centros respiratorios medulares, sino también a los centros vasculares de la médula. En el lado aferente, el efecto principal que se ejerce sobre la circulación es un incremento del tono vasoconstrictor básico en las arteriolas y en las vénulas de todo el organismo, a excepción de las circulaciones cerebral y coronaria.

Además, se observa un efecto similar sobre el punto de salida simpática a nivel del sistema nervioso central, que se produce por medio de los sistemas aferentes simpáticos originan una disminución de la presión arterial promedio. Esto disminuye la estimulación barorreceptora, la descarga eferente del seno carotídeo y de las fibras nerviosas aórticas; aumenta el tono constrictor simpático para las arteriolas y las vénulas, y minimiza la disminución de la presión sanguínea.

En lo que concierne a los vasos sanguíneos, el efecto principal de la hipoxia consiste en reforzar el efecto de respuesta refleja mediada por los barorreceptores. En esta situación, la administración de oxígeno podría suprimir la descarga quimiorreceptora, lo que a su vez disminuiría el nivel de actividad de los nervios simpáticos que actúan sobre los vasos sanguíneos; esto también a su vez podría disminuir la presión arterial media, hasta un grado tal que el corazón y el cerebro sufrirían una perfusión inadecuada. El uso de la terapéutica con oxígeno podría proveer el mecanismo desencadenadamente del colapso general del sistema vascular.<sup>1,2,7,8</sup>

Nótese que este razonamiento no se ha tomado en consideración todos los efectos que provoca la hipoxia sobre el sistema cardiovascular; por ejemplo, una hipoxia grave produce un daño cerebral irreversible. Esta posibilidad hace poco deseable negar la terapia con oxígeno, sobre todo si se sabe que el paciente sufre una hipoxia aguda. En resumen, conviene asegurar el pasaje del aire para mantener la función respiratoria cuando el paciente está en estado de choque, y en caso necesario suministrarle ventilación artificial, pero recuérdese que el valor terapéutico de la administración de oxígeno es en su mayor parte dudosa.

### **TERAPEUTICA CON LIQUIDOS**

Cualquiera que sea la causa inicial del choque, la mayoría de los médicos aceptan que una de las terapéuticas más sencillas e importantes es la que consiste en restaurar el volumen sanguíneo circulante a su normalidad para mantener la perfusión adecuada de los órganos y tejidos del cuerpo. Existe mucha controversia en relación a cuál es la medida terapéutica líquida que se debe administrar.<sup>2,7,12</sup> Básicamente se pueden emplear cuatro diferentes tipos de terapia:

1. Sangre entera
2. Plasma
3. Substitutos del plasma (substancias sintéticas con un peso molecular elevado que forman soluciones coloidales, y que poseen propiedades osmóticas similares a las de la albúmina plasmática)
4. Soluciones electrolíticas.

Ya que con estos líquidos se restaura el volumen sanguíneo, se administran por vía intravenosa. La elección del líquido dependerá de la facilidad con que se obtenga y del tipo de choque de que se trate. Por ejemplo, no es factible tener siempre a la mano sangre y plasma; aun a los veterinarios que se encuentran trabajando en las universidades e instituciones similares les es difícil tener acceso a estos elementos terapéuticos; pero casi siempre es posible obtener los substitutos del plasma y de las soluciones electrolíticas y utilizarlos de inmediato.

Se considera que cualquiera que sea el tipo del choque, la sangre es un líquido de reemplazo ideal, sobre todo cuando es choque hemorrágico; mientras que conviene medicar los otros

tipos de choque con infusiones intravenosas de plasma porque son resultado de la pérdida directa de plasma de la circulación hacia el espacio líquido intersticial.

### **LA SANGRE Y SUS DERIVADOS**

Entre los productos sanguíneos se incluye sangre entera, células rojas separadas, plasma, suero y albúmina de bovino, la cual se trata para que pierda su especificidad.

La práctica se administra transfusiones sanguíneas en la medicina veterinaria se restringe principalmente para su uso en el perro y en menor grado en el gato. La sangre se administra por vía intravenosa con dos propósitos principales: administrar tratamiento en casos de anemia crónica y, más comúnmente, reemplazar las pérdidas que ocurren por hemorragia aguda.<sup>5,12</sup>

Aquí se plantea el uso de la sangre en aquellas circunstancias en que se puede evitar o tratar el choque hemorrágico.

A la sangre completa se le añade un citrato ácido, por ejemplo, una solución de dextrosa ácida citratada que se utiliza como anticoagulante, pero una de las principales dificultades de la sangre es su corta duración para su uso terapéutico. La sangre citratada terapéutica alcanza a mantenerse en refrigeración durante dos o a lo sumo tres semanas. Cuando se obtiene sangre con este propósito se añaden 25 ml de la solución de dextrosa-ácida-citratada en el recipiente de almacenamiento por cada 100 ml de sangre. La solución de dextrosa ácida citratada debe ser previamente enfriada hasta aproximadamente 5 °C para disminuir el porcentaje de hemólisis. Después se almacena la sangre a una temperatura normal de refrigerador (5 a 6 °C), porque temperaturas menores pueden favorecer la formación de fibrina, y las temperaturas mayores una deteriorización rápida.

La vida media de las células rojas en el perro es de 120 días, pero se reducen hasta 80 días cuando la sangre es recogida y almacenada por 15 días de la manera descrita anteriormente. Después de 15 días de almacenamiento, la vida media del glóbulo rojo disminuye con rapidez. Si la sangre no ha sido utilizada por este periodo se recomienda que se decante el plasma y se almacene para utilizarlo posteriormente. En este caso se desechan las células.

Un método alternativo al almacenamiento de sangre en un banco de sangre, la sangre entera puede ser obtenida de animales donadores inmediatamente antes de utilizarla. En este caso se evita la coagulación con sólo utilizar 1 ml de una solución de citrato de sodio al 3% por cada 4 ml de sangre. Si se mantiene un grupo de perros donadores con el propósito específico de que constituyan una fuente de sangre para transfusiones, es deseable seleccionar animales A negativos, los cuales nunca han recibido una transfusión sanguínea.

La sangre del perro A negativo puede ser administrada sin riesgo alguno a cualquier otro perro, pero la sangre A positiva puede ser sólo administrada con seguridad a perros que tengan A positiva. Cuando la sangre A negativa del perro es transfundida con un sangre A positiva por primer vez, las células donadas son destruidas por los anticuerpos anti A que se desarrollan después de siete o 10 días en el 40% de los perros A negativos. Las probabilidades de que suceda esto de manera fortuita es de aproximadamente de 25%.<sup>1,2,3,5</sup>

Puede ser que no se presenten síntomas de incompatibilidad, ya que la transfusión puede satisfacer una necesidad inmediata y urgente de sangre. Los efectos benéficos son mayores y más significativos que cualquier reacción de incompatibilidad que se presente.

Las reacciones colaterales no se observan con facilidad cuando se administran por primera vez las transfusiones sanguíneas, y por esta razón es usual no tomar en cuenta los tipos de sangre. También se ha discutido que las reacciones por transfusiones incompatibles son insignificantes en la mayoría de los casos, porque el perro debe encontrarse ya en vías de recuperación para el momento en que se presenten grados leves de aglutinación y hemólisis que empiezan a manifestarse siete a 10 días después de la transfusión.

El peligro aumenta cuando los perros receptores A negativos son medicados con una segunda transfusión de sangre A positiva, dos a tres semanas después de la primera

transfusión. La posibilidad de que esto suceda fortuitamente oscila entre 10 a 15%. Con la segunda administración, los glóbulos sanguíneos pueden ser destruidos en una hora; sobreviven sólo dos días cuando mucho. Esta destrucción rápida de las células rojas sanguíneas se asocia con síntomas como hemoglobinuria, malestar, postración, temblores, vómitos, posiblemente choque a pesar de que es raro que ocurra la muerte. Entonces se atenderán con urgencia los problemas de incompatibilidad en los perros que requieren transfusiones múltiples, como aquellos que sufren anemia crónica. En tales casos conviene tomar una de dos medidas terapéuticas: administrar sangre A negativa siempre o realizar una tipificación sanguínea antes de administrar una segunda transfusión.

Como se mencionó se pueden observar otros efectos secundarios durante o después de la administración de sangre; por ejemplo, cambios en la conductividad del miocardio (como resultado del envenenamiento por citrato si se administran grandes cantidades de sangre citratada). O si es que la sangre es transfundida muy rápidamente sobrecargando al corazón, esto dar lugar a complicaciones pulmonares o miocárdicas. Es muy difícil que se produzcan estos efectos, sin embargo se pueden presentar fácilmente cuando el animal sufre cierta forma de insuficiencia cardíaca.

También la sangre almacenada puede ser más ácida que la normal, y al administrarla a un paciente en estado de choque avanzado, puede agravar el estado ácido tico preexistente. Por ésta y otras razones, cuando más pronto se utilice la sangre después de que se presenta una hemorragia, mayor ser la posibilidad de sobrevivencia del paciente. La reacción ácida de la sangre almacenada también presenta la ventaja de utilizar sangre fresca y la conveniencia de mantener una colonia permanente de animales donadores.

Es difícil establecer reglas específicas para seleccionar las cantidades de sangre que se necesitan en cada caso. El mejor indicador lo proporciona la cantidad aproximadamente igual a la perdida durante la hemorragia o enfermedad. Pero si no es posible calcularla, se inicia la transfusión con una dosis de 10 a 20 mg/kg y después se administran cantidades adicionales si es necesario.

La velocidad para la transfusión de sangre debe ser lenta, por goteo, a menos que el paciente haya sufrido una hemorragia masiva y repentina; entonces se requerir inicialmente una administración rápida. En los gatos, las transfusiones son administradas para medicar condiciones de anemia aguda principal. Existe poco trabajo experimental sobre los tipos sanguíneos de los gatos, pero la transfusión de sangre fresca realizada fortuitamente no parece causar complicaciones serias en esta especie animal. No se han intentado transfusiones íter especie, pero no son recomendables, porque pueden provocar una serie de trastornos.

### **PLASMA**

Es un decantado de la sangre a la cual se le ha añadido un anticoagulante. Se almacena en un refrigerador o congelador y se mantiene hasta dos años en congelamiento. Se puede mezclar el plasma obtenido de varios donadores. Además, el plasma puede ser administrado tanto a perros A positivos como A negativos, sin riesgo de producir reacciones de incompatibilidad.

### **SUERO**

Es el líquido que se separa de la sangre cuando ésta se deja coagular de modo natural. Sus propiedades y usos son similares a aquellos mencionados para el plasma.

### **ALBUMINA BOVINA REESPECIFICADA**

Es una forma de plasma que como sustituto se aproxima más a los valores del plasma normal en comparación con los sustitutos descritos posteriormente. Como su nombre lo dice, se administra a cualquier especie, y hay poco riesgo de inducir reacciones de



hipersensibilidad. Otra ventaja es que se mantiene por tiempo casi indefinido. El método recomendado para la restauración del volumen sanguíneo es la administración de pequeños volúmenes de una solución concentrada (20%) por vía intravenosa conjuntamente con terapia de soporte a base de glucosa, solución salina, etc., por vía subcutánea o bucal.

### **SUBSTITUTOS DEL PLASMA**

Si no se tienen a la mano productos sanguíneos es necesario utilizar substitutos del plasma (expansores plasmáticos, extensores plasmáticos, expansores del volumen sanguíneo). Por ello conviene considerar las especificaciones de una sustancia substituto del plasma para considerarla como terapéutica:

1. No tóxica y farmacológicamente inerte, y que reemplace a la albúmina plasmática.
2. No debe ser antigénica.
3. En solución debe poseer una viscosidad igual a la del plasma. Si es muy viscosa, su administración con agujas finas puede ser muy difícil.
4. Debe utilizarse en una concentración tal que ejerza una presión osmótica similar a la de la albúmina plasmática.
5. Química y térmicamente estable, de modo que se esterilice por ebullición, y posea una vida de almacenamiento prolongada.
6. Su peso molecular debe ser igual al de la albúmina plasmática, por ejemplo 69 000. En algunas formas de choque se escapan cantidades grandes de albúmina hacia la circulación, y aquellas sustancias cuyo peso molecular se encuentra por debajo de 69 000 se podrían perder con rapidez hacia el líquido intersticial.
7. Las soluciones del substituto deben ser estériles y estarán libres de toxinas bacterianas.
8. Las moléculas de la sustancia persistirán en la circulación durante tanto tiempo como el organismo las necesite para reemplazar a la proteína perdida. Entonces deben ser eliminados del organismo por metabolismo o excreción, de tal manera que la proteína de nueva formación las reemplace.<sup>1,2,8,12</sup>

### **DEXTRAN**

Es el mejor compuesto y el más empleado como substituto plasmático. Se trata de un polímero polisacárido de la glucosa, preparado microbiológico por la fermentación de la sacarosa, mediante un organismo bacteriano: *Leuconostoc mesenteroides*. Es más apropiado hablar de dextranos, ya que el peso molecular del polímero abarca un intervalo desde unos cuantos miles hasta millones. Los pesos moleculares de las preparaciones comerciales muestran un rango que oscila entre 30 000 a 200 000.

Los dextranos se presentan como soluciones al 6%, ya sea en solución salina o en dextrosa al 5%.

Las moléculas más pequeñas de dextran (con peso molecular menor de 50 000) son secretadas por los riñones en unas cuantas horas, pero las moléculas más grandes persisten en la circulación durante días o semanas. Uno de los efectos colaterales principales es que actúan como antígenos y producen posibles respuestas alérgicas, además del peligro de administrar cantidades excesivas de dextrán que pueden interferir con los mecanismos de la coagulación.

### **POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)**

Polímero del acetileno, formaldehído y amoníaco, desarrollado en Alemania en la Segunda Guerra Mundial. Sus pesos moleculares abarcan desde 20 000 a 40 000. Las desventajas de este medicamento son su bajo peso molecular y su capacidad para liberar histamina. En la actualidad es muy raro su uso.

## **GELATINA**

Deriva de los huesos, de las pieles del ganado vacuno y de los cerdos. Se utilizo inicialmente para tratar el choque, pero su peso molecular de 33 000 hacia que su acción tuviese una duración muy corta.

## **SOLUCIONES ELECTROLITICAS**

Entre estas se encuentra la solución salina normal, la solución de Ringer, y la de Ringer lactato, las cuales han sido recomendadas para el tratamiento del choque, aunque se discute mucho su valor. Una de las desventajas de las soluciones electrolíticas es que pasan con rapidez de la circulación hacia el líquido intersticial y provocan edema. Así, causarían efectos benéficos de corta duración para el paciente. Además, existen considerables peligros originados por una excesiva dilución de la sangre, por administrar cantidades excesivas de soluciones electrolíticas. Cuando sucede esto la capacidad de acarreo de oxígeno de la sangre disminuye y el edema en los pulmones puede ser tan pronunciado que, sumado a la baja de presión existente en el lecho vascular, provoque la muerte por ahogamiento líquido. Las objeciones teóricas para el uso de las soluciones electrolíticas en la terapéutica del choque son muchas; sin embargo, la administración de estos líquidos siempre será mejor que nada en casos de emergencia. Pueden constituir buen éxito para expandir el volumen sanguíneo y disminuir la viscosidad sanguínea por periodos cortos, con lo cual mejora el paso de la sangre a través de la micro circulación, por lo menos temporalmente.

Recientemente algunas autoridades medicas han recomendado soluciones electrolíticas en lugar del plasma o sus substitutos, como el dextran para el tratamiento del choque. Argumentan que grandes cantidades pueden tener éxito para expandir el volumen sanguíneo y mejorar la perfusión tisular, sin el riesgo de inducir los efectos colaterales que producen las sustancias coloidales.<sup>1,5,8</sup>

Además se habla de ventajas adicionales porque las soluciones con pH alcalino antagonizan la acidosis metabólica que acompaña al estado de choque. Una forma alcalinizada de Ringer lactato parece ser la solución adecuada en los pacientes con choque. Se prepara esta solución con solo añadir 10 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 7 1/2% a cada litro de Ringer lactato. El pH de la solución resultante será de 8.2. Se administrara por infusión intravenosa rápida. Las recomendaciones para calcular el volumen de la dosis consisten en preparar una cantidad cuyo intervalo alcanza hasta tres veces el volumen sanguíneo normal (aprox. 90 ml/Kg/peso vivo) o cuatro veces el volumen de la sangre perdida, el cual basta para mantener una presiona venosa central de 6 a 15 cm de agua en perros. Volúmenes muy grandes de esta soluciona han sido administrados a perros experimentales que han sufrido perdidas sanguíneas de 75 a 80% de su volumen sanguíneo inicial total. En estos animales el volumen de Ringer lactato requerido para mantener la estabilidad cardiovascular fue de ocho veces el de la perdida inicial de sangre. A pesar de que se observo un edema grave no se alcanzo a producir edema pulmonar.

## **TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS**

### **Consideraciones generales**

1. En el tratamiento del choque con medicamentos se considerar... como medida auxiliar al esfuerzo clínico principal de volver a la normalidad el volumen sanguíneo circulante.
2. Conviene administrar medicamentos por vía intravenosa, ya que la absorción en los sitios intramusculares y subcutáneos puede ser muy lenta en los estados de choque.
3. Se administrarán medicamentos que posean efectos cardiovasculares pronunciados y que se apliquen por la vía intravenosa. Los efectos terapéuticos que toleran los animales

normales tal vez serían fatales en los animales que sufren el choque. Por ello es recomendable administrar medicamentos por inyección intravenosa lenta, o es más, por infusión.

Las velocidades de administración deben ser lentas para obtener respuestas máximas y sostenidas.

4. Se presentan dificultades técnicas al aumentar el volumen de las venas para insertar las agujas y los catéteres en los animales que padecen choque. Ello es debido a que su volumen sanguíneo está reducido, y a su acumulación sanguínea en la micro circulación. En estos casos se ejercerá una firme presión con un torniquete.

### **ESTIMULANTES DE LOS RECEPTORES**

En el estado de choque la constricción mediada por el sistema nervioso simpático disminuye el flujo sanguíneo a través de órganos no vitales y en otros tejidos del organismo. Esto ocurre para que se mantenga el flujo de sangre al corazón y al cerebro a niveles cercanos de lo normal. Por esto sería recomendable complementar la defensa orgánica mediada por el sistema nervioso simpático, lo cual se puede lograr con la aplicación de medicamentos simpático miméticos, como la noradrenalina, que podrían ser una medida terapéutica lógica para el choque.

Desde hace años, uno de los métodos más simples y comunes para tratar el choque consiste en administrar noradrenalina o medicamentos similares por vía intravenosa; sin embargo, en la actualidad esta terapia no se mira con buenos ojos porque en ocasiones acelera la muerte.

Existen varias razones para poner en duda el valor de la terapéutica con vasoconstrictores.<sup>2,3,5,6</sup>

1. La poca evidencia de que los medicamentos vasoconstrictores son benéficos en el choque.

2. Es correcto decir que las propias defensas del organismo reaccionan y producen constricción sobre las arteriolas y vénulas a un nivel óptimo, y que se ganaría poco al intentar interferir artificialmente la respuesta natural con la administración de noradrenalina exógena.

3. La administración de vasoconstrictores cumple el objetivo de mantener la presión arterial media, y no hace nada para restablecer el flujo sanguíneo en aquellos órganos que han sido privados de oxígeno y se han interrumpido sus posibilidades de desecho de sustancias catabólicas.

4. Los efectos de dosis únicas de noradrenalina y medicamentos similares sobre la circulación son transitorios y actúan probablemente por varios minutos, mientras que las condiciones del choque reversible pueden durar varias horas. Se deben continuar por periodos prolongados las infusiones intravenosas de los medicamentos cuando se requiera mantener respuestas constrictoras.

5. Recuérdese que los lechos vasculares, las arteriolas y las vénulas se encuentran sujetas a una fuerte influencia constrictora por parte del sistema nervioso simpático en condiciones de choque avanzado. Al mismo tiempo, la constricción arteriolar es menos persistente que aquella presente en las vénulas debido a la acción sobre los vasos arteriolares. Por ello es que aumenta la presión capilar media y se pierden líquidos de la circulación.

La administración de noradrenalina en estas circunstancias no producirá constricción de las arteriolas

a un grado mayor que el presente en las vénulas ni disminuirá la presión capilar; sin embargo, es muy posible que incremente la presión capilar y disminuya todavía más el volumen sanguíneo. De esta manera los estimulantes de los receptores alfa probablemente empeoren las condiciones de los animales que se encuentran en estado de choque avanzado y por ello contraindica el uso de estos compuestos.

También es muy dudoso el valor terapéutico de los estimulantes de los receptores alfa en las fases tempranas del choque. Si la causa que inicia el choque es hipovolemia (hemorragia, trauma, quemaduras, etc.), la noradrenalina y medicamentos similares serán de poco valor. Por otro lado, si el estado de choque se atribuye totalmente o en parte a un fallo en los mecanismos constrictores arteriolares normales (choque hipotensor) por la acción de medicamentos vasodilatadores, como los estimulantes receptores alfa, entonces la adrenalina o la noradrenalina podrían ser los medicamentos de elección. La administración se realizará por vía intravenosa o infusión intravenosa.

Los vasoconstrictores que no estimulan los receptores alfa, como la angiotensina II y la vasopresina, serán de menor valor, ya que éstos medicamentos constriñen todos los lechos vasculares del organismo incluyendo las circulaciones cerebral y coronaria. Estos medicamentos podrían sin embargo disminuir el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro, y mantener la presión sanguínea arterial, mientras que la mayoría de los simpático miméticos dilatan o ejercen poco efecto sobre los vasos cerebrales y coronarios.

### **BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES ALFA**

Entre éstos se incluye la fentolamina y la fenoxibenzamina, y varios tranquilizantes como la clorpromazina y el droperidol. Todos éstos medicamentos han sido empleados con frecuencia en la última década para tratar choques clínicos y experimentales en los animales y en el hombre.

Los medicamentos bloqueadores adrenérgicos alfa antagonizan la constricción arteriolar y venular como resultado de la actividad de los nervios simpáticos periféricos. Al antagonizar el tono arteriolar provocan un incremento en la perfusión tisular, y la dilatación de las vénulas que estaban constreñidas previamente da lugar a un estancamiento de sangre en la periferia. La presión sanguínea arterial disminuirá como resultado directo de la reducción de la resistencia periférica arterial, y también de manera indirecta, como resultado de la disminución del retorno venoso al corazón, lo cual se conjuga con un acumulo de sangre.<sup>1,11</sup>

La mejoría en la perfusión y la oxigenación de los tejidos que producen los bloqueadores alfa es lograda a un costo considerable. En los animales en choque éstos medicamentos reducen todavía más la presión arterial hasta el punto de disminuir el flujo coronario a niveles críticos.

No es sorprendente entonces que un antagonista adrenérgico alfa (cuando se administra a pacientes en choque) acelere el momento de la muerte. Este ejerce una acción similar cuando se administra a los animales experimentales antes de provocarles hemorragia. Por ello la administración de bloqueadores alfa deberá ser precedida por una terapia líquida apropiada con la que se expanda el volumen sanguíneo, y la administración de líquidos adicionales se realiza después si se necesita mantener la presión venosa central a niveles apropiados.

El éxito de esta forma de terapia no es del todo universal y los peligros que posee son bastante evidentes. La necesidad de observar con mucho cuidado y continuamente la presión venosa central hace necesario el manejo de equipo especial por un técnico especializado, algo que no ha sido adoptado todavía en la medicina veterinaria.

Otros medicamentos que producen efectos similares a los agentes bloqueadores adrenérgicos alfa, pero por mecanismos diferentes, incluyen a los agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas (guanetidina) y bloqueadores ganglionares (hexametonio). Estos medicamentos han sido evaluados al tratar el choque, pero son de interés puramente teórico.

### **ESTIMULANTES DE LOS RECEPTORES BETA**

Medicamentos como la isoprenalina, estimulantes poderosos de los receptores adrenérgicos beta se consideran útiles para el tratamiento del choque. Sus efectos benéficos ejercen dos efectos principales: 1) incrementan la velocidad y las fuerzas de la contracción

del miocardio, y aumentan el gasto cardiaco por lo menos de una manera transitoria; 2) dilatan algunos vasos sanguíneos y en consecuencia mejoran la perfusión de ciertos órganos. Desde el punto de vista práctico, en el presente existen varias desventajas de poca importancia al usar los bloqueadores beta.<sup>2,3,6</sup>

### **CORTICOSTEROIDES**

Los corticosteroides de tipo glucocorticoide como el cortisol, dexametasona, prednisona y prednisolona, ejercen varios efectos sobre el sistema cardiovascular, así como en todas las células del organismo, que en total parecen proveer cierta protección contra el choque. Cuáles de estos efectos son el origen principal de las propiedades contra el choque? Es una pregunta que todavía no se dilucida del todo, pero está claro que se necesitan dosis abundantes para producir efectos terapéuticos deseables, en comparación con los niveles orgánicos considerados como fisiológicos, y en consecuencia los niveles terapéuticos para el choque son o están muy por encima del nivel fisiológico.

Dosis grandes o excesivas de glucocorticoides disminuyen la resistencia periférica vascular, y la sangre que previamente se encontraba estancada en la micro circulación vuelve a circular con mayor eficacia. Esta acción de apertura de la micro circulación y del mejoramiento de la perfusión circular es similar a la que se observa al administrar los bloqueadores adrenérgicos alfa.

Sin embargo, a diferencia de los bloqueadores alfa, el mecanismo de acción de los corticosteroides no es el de un antagonismo competitivo de los efectos de transmisión nerviosa simpática como la noradrenalina; los corticosteroides actúan directamente sobre la musculatura lisa vascular, de una manera que a la fecha no se conoce bien. Además, los corticosteroides disminuyen la resistencia periférica a una velocidad menor que la que producen los bloqueadores alfa y por ello muestran menor tendencia a causar caídas repentinas de la presión, que pueden ser fatales.

Otras de las ventajas que se les adjudica es la de tener capacidad vasodilatador porque actúan mejor que cualquier otro medicamento conocido en una de las fases subsecuentes del colapso vascular. Es igual que en otras formas de terapia vasodilatador, es importante utilizar corticosteroides en conjunto con las medidas apropiadas de reemplazo líquido.

Dosis grandes de corticosteroides ejercen otros efectos sobre el sistema cardiovascular. Aumentan la fuerza de la contracción del miocardio y disminuyen la permeabilidad de los capilares a las proteínas plasmáticas. Se podría esperar que estas acciones contribuyeran como efectos protectores de los corticosteroides en la terapia del choque. El modo de acción sobre los capilares todavía no está bien dilucidado. Tal vez se debe secundariamente a la acción que ejercen sobre el músculo liso vascular; o ejercen algún efecto sobre el diámetro del poro capilar.<sup>1,2,8</sup>

Otro de los efectos que ejercen los glucocorticoides es la estabilización de la acción de las membranas celulares y de las membranas lisosomas. Los estados de choque en los cuales hay daño extenso de los tejidos se asocian con un escape de metabolitos de bajo peso molecular que salen de las células dañadas.

Además una disrupción celular más extensa puede dar lugar a una liberación de lisosomas que con sus enzimas proteolíticas e hidrolíticas contribuyen a agravar el efecto del choque.

Estas enzimas convertirían a las proteínas intracelulares presentes en el torrente sanguíneo en polipéptidos de moléculas pequeñas. Estos últimos, junto con los metabolitos de peso molecular pequeño mencionados anteriormente, ejercen una fuerza osmótica bastante considerable sobre los capilares y atraen líquidos desde éstos hacia el espacio intersticial. La acción estabilizante de los glucocorticoides sobre las células y los lisosomas puede ser uno de los modos como actúan estos medicamentos para dar protección al paciente en estado de choque.

### **GLICOSIDOS DIGITALICOS**

Estos medicamentos tienen gran valor en aquellos pacientes que se encuentran en estado de choque avanzado. Cualquiera que sea la causa inicial, el animal que está en un estado de choque avanzado sufrirá de una manera inevitable cierto grado de depresión del miocardio.

Muchos factores se conjuntan para deprimir la fuerza de contracción del miocardio y provocar disminución del gasto cardiaco. Esto probablemente varía según el tipo de choque. Entre éstos se incluye la reducción del flujo sanguíneo en el miocardio (a pesar del escape de la circulación coronaria y de la reacción de constricción general en el estado de choque); hipoxia del miocardio por la causa anterior y otras; acidosis metabólica; anestésicos, hipnóticos y otros medicamentos depresores del miocardio, así como endotoxinas bacterianas. Aunque no se usa mucho en terapia en el choque, se tienen informes de que la digitalización puede producir ciertos efectos circulatorios benéficos.

### **ANTIISTAMINICOS**

Los medicamentos antagonistas a la histamina, como la mepiramina, han sido recomendados para utilizarlos como parte del tratamiento del choque, especialmente si el factor que lo inicia es una anafilaxia orgánica total. La premedicación con un antihistamínico proporciona protección considerable contra el choque anafiláctico. Sin embargo, cuando se administran después del momento crítico, los efectos benéficos disminuyen. La clorpromazina y la fenoxibenzamina poseen efectos antihistamínicos además de su efecto bloqueador de los receptores adrenérgicos. En cierta manera es posible que sus acciones protectoras en el choque se deban también a un antagonismo directo contra la histamina si se administra en el momento adecuado.<sup>7</sup>

### **DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Dosis moderadas de ciertos depresores del sistema nervioso central, usualmente sedantes o analgésicos, han sido recomendadas para tratar el dolor y el trauma mental que en ocasiones se dice que está asociado con el choque. Tales medicamentos no son indicados como primera medida para aliviar los síntomas de choque, por ello se utilizarán de una manera cuidadosa y usarán dosis bajas si es que se decide emplearlos.

La gran mayoría de los depresores del sistema nervioso central ejercen varios efectos sobre las funciones cardiovascular y respiratoria. Estos efectos son usualmente de tipo depresor; por ejemplo, muchos depresores del sistema nervioso central dilatan los vasos sanguíneos, disminuyen o deprimen la contractilidad del miocardio y disminuyen el volumen tidal respiratorio.

Para el paciente que está en estado de choque, los cambios pequeños de este tipo sobre la respiración y la función cardiovascular puede traer consecuencias fatales. El fentanil es un analgésico de corta duración que ejerce efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular; es probable que sea el mejor analgésico para coadyuvar en el tratamiento del dolor agudo en los pacientes en estado de choque. También se ha recomendado la petidina con este propósito.

### **ANTIBIOTICOS**

Este es el único grupo de medicamentos que son más o menos recomendados universalmente como coadyuvantes en el tratamiento del choque. Es usual administrarlos de tal manera que se utilicen medicamentos de amplio espectro como el cloranfenicol o la tetraciclina por inyección intravenosa lenta. Opcionalmente se utiliza una mezcla de penicilina con estreptomina.

Existen varias razones para administrar antibióticos en todos los casos de choque: 1) Cuando las infecciones mismas son la causa que inicia el estado de choque. 2) Algunos especialistas piensan que la bacteremia es un factor importante en todas las formas de

choque avanzado, no relacionado con la causa inicial. Se sugiere que la isquemia tisular intensa se presenta en la mayoría de las formas de choque y produce daño de la mucosa intestinal en el caso de los vasos intestinales.<sup>1,2,4,5,10</sup>

En una fase avanzada de choque, los capilares de la circulación intestinal se ingurgitan con sangre, al igual que las arteriolas, hasta que empiezan a dilatarse en respuesta a la acción de los metabolitos vasodilatadores. En este momento la microflora gram negativa del intestino logra introducirse en la circulación, por incremento de la permeabilidad de la barrera sanguíneointestinal. Si sucede esto traerá consecuencias serias para el animal. Las endotoxinas bacterianas inducen choque de una manera tan consistente que por tal motivo se utilizan en los estudios del choque en los animales experimentales.

Las endotoxinas ejercen efectos directos sobre el sistema cardiovascular, pero sus efectos son también mediados por la liberación o la formación de sustancias como la histamina y la bradicinina. La importancia de la septicemia en el choque avanzado resalta al recordar que los animales gnotobióticos o libres de gérmenes sobreviven al choque hemorrágico mejor que los que sirven de control.

Los cambios circulatorios profundos que ocurren en el choque pueden asociarse con supresión de la actividad del sistema reticuloendotelial y, en consecuencia, con una resistencia disminuida a las infecciones. Entonces los antibióticos ayudan a controlar la infección por bacterias.

Obsérvese que los estudios recientes de compuestos como el gliceril trioleato (trioleína), que estimulan la capacidad fagocítica del sistema retículo endotelial, aumentan la resistencia de los animales a varios tipos de choque experimental. En la actualidad estos hallazgos sólo tienen importancia a nivel terico.

#### LITERATURA CITADA

1. Clark, D.R., Mc Crady, J.D.: Treatment of Circulatory Shock. 583-596. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th. ed. Edited by: Meyer, L.J., Booth, N.H., Mc. Donald, L.E. pp. 583-596. Ed. Iowa University Press, USA, 1977.
2. Clark, D.R.: Treatment of circulatory shock. In: Veterinary pharmacology and therapeutics. Edited by: Boorh, N.H., Mc Donald, L.E. pp. 563-570. 6th ed. Ed. Iowa State University Press. USA, 1988.
3. Ganong, W.F.: Fisiología Médica. 12a ed. Cap.: Homeostasia cardiovascular en la salud y en la enfermedad. pp. 555-559, Ed. El manual moderno. México, 1990.
4. Hay, J.J.: How to Deal with Shock Patients. Veterinary Technician: 18-19 (1988).
5. Haskins, S.C.: Shock. In: Canine and feline cardiology. Edited by: Fox, P.R. pp. 229-254. Ed. Churchill Livingstone, USA, 1988.
6. Hoffman, B.B.: F rmacos que activan a los receptores adrenérgicos. En: Farmacología Básica y Clínica. Editado por: Katzung, B.G. pp. 99 Ed. El manual moderno. México, 1984.
7. Mueller, L.C and Noxon, O.J.: Anaphylaxis: Pathophysiology and Treatment. The Compendium. Small Animal 12(2): 157-170 (1990).
8. Murphy, F.: Shock - a practitioner's perspective. J. small Anim. Pract. 29: 771-774 (1988).
9. Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.: Medical Pharmacology 6th. ed. Chapter: Management of acute intoxications. pp. 688-689. Ed. LANGE Medical Pub. USA, 1978.
10. Shores, A., Simpson, S.T.: Coma and stupor. In: Clinical signs and diagnosis in small animal practice. Edited by: Ford, W.F. pp. 269-281. Ed. Churchill Livingstone. USA, 1988.
11. Weiner, N.: Drugs the inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goodman, A., Goodma, L.S., and Gilman, A. pp. 187-188. Ed. Macmillan, USA, 1980.
12. Willer, R.L. and Riedesel, H.D.: Transfusion Therapy and Blood Banking in the Dog and Cat. Iowa State University Veterinarian 47(2): 102-109 (1990).

## **CAP 19 LOS ENVENENAMIENTOS EN EL PERRO Y EL GATO Y SUS ANTIDOTOS**

Debido a que el perro y el gato se ponen en contacto con más facilidad a las sustancias que se usan en el hogar y en la industria, hace necesario un glosario de intoxicaciones relacionadas con estas dos especies animales.

### **ACEITE LUBRICANTE**

Líquido formado por hidrocarburos de cadena larga, los cuales son muy difíciles de absorber por el tubo digestivo. Su efecto es laxante, como el del aceite mineral. La presencia de sustancias tóxicas es muy poco posible. Como tratamiento se puede administrar leche por vía oral.

### **ACETAMINOFEN**

Este medicamento aumenta el umbral del dolor después de inhibir la ciclo oxigenasa a nivel central y puede inhibir los mediadores químicos que sensibilizan a los receptores para el dolor. El acetaminofen también inhibe los efectos de los pirógenos porque bloquea la síntesis de prostagandinas.

La toxicidad con acetaminofen puede presentarse después de administrar una sola dosis o después de la administración de varias dosis con efecto acumulativo, produciendo una metahemoglobinemia con hepatotoxicidad.

En el perro el acetaminofen se utiliza para producir analgesia en dosis de 10 mg/kg BID. Los síntomas clínicos de toxicidad no se observan usualmente en los perros a menos que la dosis exceda de los 100 mg/kg, con esta dosis efectos de hepatotoxicidad son muy probables. En dosis de 200 mg/kg es posible que se presente una metahemoglobinemia.

En el caso de los gatos no existen dosis seguras, pues se reporta que 10 mg/kg han sido suficientes para producir síntomas de toxicidad. Los gatos son menos aptos para metabolizar el acetaminofen por su deficiencia en glucuronil transferasa.

El efecto tóxico del acetaminofen se debe a que es primariamente eliminado por conjugación produciendo un glucuronido inactivo metabolitos sulfatados. Además de que aunque en menor grado también sufre cierto grado de metabolismo por el ribosoma P-450 que con una función oxidasa mixta lo transforma en metabolito muy reactivo el N-acetil-para-benzoquinoneimine (NAPQI), que es inactivado por glucuronidación con glutatión a nivel hepático. Cuando se saturan las vías de glucuronidación y de sulfatación y los almacenes de glutatión se disminuyen al menos del 70% de los valores normales. El metabolito NAPQI se conjuga con la membrana celular hepática dañando la capa lipídica, lesionando al hepatocito causando la muerte. El NAPQI también produce un estrés oxidativo severo en el glóbulo rojo. El daño oxidativo que produce en los iones heme produce una metahemoglobina. El hierro ferroso es oxidado produciendo hierro férrico lo que convierte la hemoglobina en metahemoglobina, la cual es incapaz de acarrear oxígeno. Asimismo la oxidación de la hemoglobina puede producir la formación de corpúsculos de Heinz.

Los síntomas clínicos de la intoxicación con acetaminofen están relacionados con la metahemoglobinemia y la hepatotoxicidad. Existe depresión, disnea, cianosis, ictericia, vómito, metahemoglobinemia, hipotermia, edema de la cara o de las patas, necrosis hepática y muerte. La metahemoglobinemia hace que las mucosas parezcan enlodadas o de color café; es usual la presencia de taquicardia, taquipnea, debilidad y un estado de aletargamiento. La necrosis centrolobulillar es la forma más común de daño hepatocelular debido a la toxicidad con acetaminofen. La necrosis hepática es considerada menos común en gatos que en perros.

Dosis elevadas de acetaminofen también puede causar nefrotoxicidad la cual se caracteriza por necrosis tubular proximal.

El diagnóstico de la toxicidad por acetaminofen se basa por lo general en la anamnesis o historia clínica y en el desarrollo de los signos clínicos que se asocian con esta intoxicación

Se hace necesario descartar otras causas de metahemoglobinemia incluyendo naftaleno, anestésicos locales, y otros oxidantes como el piridinium y la fenazopiridina; nitritos, cloratos. También es necesario



descartar otras sustancias hepatotóxicas que incluyen al hierro, algunas micotoxinas, fósforo, tetracloruro de carbono, fenoles, nitrosoaminas, tiacetaracetamide, algunos antihelmínticos derivados de los benzimidazoles, ácido tánico, cobre, vitamina A, el alcaloide pirrolizidine presente en algunas plantas, algas verde azules y en hongos de amanita.

El **TRATAMIENTO** de la intoxicación por acetaminofen consiste en reponer el glutatión, y convertir la metahemoglobina en hemoglobina, prevenir o dar tratamiento a la necrosis hepática. La estabilización del paciente es la primera acción. Si el animal se encuentra disneico se debe recurrir a la terapia con oxígeno. Puede ser necesario o inclusive obligado la transfusión de sangre completa. Aún cuando el pronóstico es bueno, cuando el tratamiento se inicia rápido y con agresividad, debe tomarse en cuenta que los animales que muestran síntomas severos de metahemoglobinemia, el pronóstico es muy pobre o muy reservado.

Se debe de inducir el vómito en los casos de perros y gatos asintomáticos, excepto cuando está contraindicado. Se considera que el lavado gástrico es menos efectivo que el vómito, pero se puede hacer en los casos en los que el vómito este contraindicado. El carbón activado en dosis de 1 a 3 gramos/kg puede absorber al acetaminofen y debe repetirse la administración, porque el acetaminofen sufre una recirculación enterohepática. Por lo que se recomienda una espera de dos a tres horas entre la administración de dosis repetidas de carbón activado; además se recomienda la administración oral de N-acetil cisteina (NAC), porque el carbón activado también absorbe al NAC al igual que al acetaminofen. También se administra un catártico junto con el carbón activado, excepto cuando el animal presenta síntomas de deshidratación o ha presentado diarrea. La diuresis forzada y la diálisis peritoneal no promueven la eliminación del acetaminofen.

Se hace necesario reponer el glutatión, el NAC se conjuga de manera directa con los metabolitos de acetaminofen promoviendo su eliminación y sirve como un precursor de glutatión. El NAC puede disminuir la extensión del daño hepático y asimismo la metahemoglobinemia, porque provee de un sustrato alternativo para la conjugación con los metabolitos reactivos del acetaminofen y además mantiene o restaura los niveles de glutatión.

Se administra una solución 5% de NAC por vía oral a perros y gatos como dosis inicial de carga a razón de 140 mg/kg y después 70 mg/kg cada 4 horas por lo menos repitiendo 3 a 5 tratamientos.

Para animales que tienen una intoxicación severa, la dosis inicial es de 280 mg/kg PO ó IV si es necesario y posible aunque el NAC no es recomendado para administración IV. Sin embargo la dosis inicial se puede administrar IV lentamente, en casos aquellos en que pelagra la vida del paciente, se administra IV en un tiempo de 15 a 20 minutos, utilizando un filtro de 0.2 micras.

Se han reportado casos de reacción anafiláctica después del uso IV del ANC, pero los antihistamínicos han probado ser de utilidad en estos casos.

Como terapia adjunta se debe recurrir a la administración de vitamina C para darle al paciente un sistema de reserva para la reducción de la metahemoglobinemia en hemoglobina. Aunque esta terapia es discutible y puede causar trastornos, la dosis efectiva de vitamina C es de 30 mg/kg BID-QID por vía oral lo por inyección.

La cimetidina puede inhibir al sistema oxidativo del citocromo P-450 en el hígado y puede ser útil para reducir el metabolismo del acetaminofen, discutible pero se puede hacer. La dosis de cimetidina es de 5 a 10 mg/kg PO, IM, ó IV cada 6 a 8 horas en perros y gatos. El uso de la cimetidina en combinación con NAC y ácido ascórbico ha demostrado ser más efectiva previniendo la hepatotoxicidad del acetaminofen que cualquiera de los productos mencionados utilizados por si solos. El tratamiento auxiliar debe ser acompañado de un monitoreo de los niveles de metahemoglobinemia. En los gatos los valores de metahemoglobina aumentan en 2 a 3 horas, seguido de la presencia de cuerpos de Heinz. La sangre metahemoglobinémica tienen apariencia de chocolate café. La evidencia de hepatotoxicidad se desarrolla en 24 a 36 horas después de la ingestión. Y dosis grandes de acetaminofen pueden producir nefrotoxicidad con aumentos del BUN y de los niveles de creatinina disminuyendo la filtración glomerular.

La duración del tratamiento depende de la dosis del acetaminofen ingerido y de los síntomas clínicos. Para el tratamiento de la necrosis hepática se hace necesario contemplar duración de semanas.

## **ACIDOS**

Tratamiento: Depende de la concentración. Si son corrosivos: No inducir vómito. Administra grandes cantidades de leche o agua, leche de magnesia o hidróxido de aluminio, aceite de oliva o claras de huevo batidas. No administrar carbonato o bicarbonato de sodio. Iniciar el tratamiento con corticosteroides indicado en el caso de quemaduras, para prevenir las estenosis esofágicas.

#### **ALCALIS**

El tratamiento depende de la concentración. Si son corrosivos no inducir vómito. Administrar grandes cantidades de leche y agua con jugo de limón (50%) o vinagre (25%) además, aceite de oliva y claras de huevo batidas. Iniciar tratamiento con esteroides con el fin de prevenir la estenosis esofágica.

#### **ALCANFOR**

El aceite de alcanfor puede producir convulsiones en dosis de 1 hasta 5g. Como tratamiento se recomienda la inducción del vómito o el lavado gástrico inmediato, seguido de la administración de 5 cucharadas soperas de carbón activado, un catártico salino y una dosis grande de aceite mineral. Si ya existen convulsiones se administra diazepam. Recuérdese que la deficiencia de G6PD puede dar lugar a una anemia.

#### **AMONIACO**

Es una sustancia corrosiva si se encuentra muy concentrada. Los limpiadores que contienen amoniaco para su uso en el hogar tienen una concentración de 0.5% lo cual no representa problema. El tratamiento es igual que para los álcalis.

#### **ANTIBIOTICOS**

De los antibióticos el que puede producir toxicidad es la tetraciclina, produciendo síntomas gastrointestinales. También la penicilina y la eritromicina pueden producir intoxicación sobre la base de idiosincrasia del paciente. Para la toxicidad por tetraciclinas se debe producir el vómito con ipecacuana si posible. Para los otros la administración de leche sería suficiente.

#### **ANTICOLINERGICOS**

De estos el más usado es la atropina, sin embargo, otros alcaloides naturales también pueden producir toxicidad. No se han reportado fatalidades por la intoxicación con anticolinérgicos. Los síntomas son alucinaciones, sed y piel reseca. SE puede administrar ipecacuana para sobredosis leves y diazepam cuando existan síntomas de desorden nervioso.

#### **ANTICONCEPTIVOS ORALES**

Estos son de baja toxicidad en los niños. La cantidad de medicamento presente en una dosis mensual induce náuseas pero nada más.

#### **ANTICONGELANTE AUTOMOTRIZ**

Esta sustancia puede tener como ingredientes al metanol, al isopropil alcohol o al etilenglicol en concentraciones variables. Los síntomas de intoxicación son irritación gástrica. El tratamiento inmediato es provocar el vómito y la administración de etanol para disminuir la toxicidad del alcohol etílico. Después de lograr el vómito se administra carbón activado con el fin de absorber el resto del alcohol después del vómito.

#### **ANTIDEPRESORES**

Los más comunes son los derivados tricíclicos como la imipramina y la amitriptilina. Cuando se administran en dosis mayores de 10 mg/kg pueden producir envenenamientos severos. Como síntoma previo al coma se observa un aletargamiento del animal. Y puede detectarse la presencia de irregularidades cardíacas. El tratamiento inmediato es provocar el vómito con ipecacuana.

#### **ANTIISTAMINICOS**

La muerte por sobredosis con estos medicamentos es muy rara. La dosis tóxica es de 10 a 50 mg/kg. En los niños se ha observado que se vuelven hiperexcitables, atáxicos y con posibles convulsiones si la dosis es lo suficientemente elevada. En el humano adulto la tendencia es una depresión del sistema nervioso central. El tratamiento se orienta en función de la dosis. Si la dosis es baja se recomienda provocar el vómito. Si la dosis es elevada administrar diazepam para controlar la excitabilidad.

#### **ANTIOXIDANTES**

Los antioxidantes contienen ácido fosfórico o ácido hidrófluórico. Su efecto tóxico es proporcional a su concentración. Debido a su acción corrosiva se medican como si fueran ácidos.

**ANTISEPTICOS**

La mayoría de los antisépticos que se manejan en el hogar contienen fenoles clorinados o aceites volátiles como el de eucalipto. Algunos también contienen mercuriales como el mertiolate. Estos al ser ingeridos producen vómito por su acción irritante y por el jabón que contienen. Vigílese la posibilidad de la aspiración bronquial. Los que contienen agentes mercuriales no representan problema. Como tratamiento se recomienda administrar leche.

**ARSENICO**

Cuando este toxico es el ofensor se medica al igual que el descrito en mata hormigas.

**ASPIRINA**

La dosis toxica para niños menores de un año es de 1g. Para niños de 2 es de 3g y para adultos es de 15 gramos. Los síntomas a expresar son: vómito, inquietud, tinitus y hiperventilación. La presencia de estos síntomas pueden retardarse sobre todo en niños. El tratamiento es: provocar el vomito. Cuando el envenenamiento es poco severo se puede recurrir a la administración de alcalinizan tez urinarios como bicarbonato de sodio y líquidos intravenosos para acelerar la eliminación renal del toxico. Se puede administrar leche por vía oral para disminuir o inhibir la irritación gastrointestinal.

**AZUL PARA LAVAR**

En sus formas líquida y sólida presenta pocos problemas de toxicidad. La sustancia colorante es el azul ultramarino y el borax se encuentra presente en concentración de 0.1%. Como tratamiento se puede administrar leche.

**BARBITURICOS**

Cuando estos se utilizan como hipnóticos, la administración de 10 dosis hipnóticas puede considerarse como una dosis toxica. La intoxicación moderada se parece a una sobredosis inebriante de alcohol. En intoxicación severa el paciente puede estar comatoso, sus reflejos serán de acuerdo a la profundidad de la intoxicación del sistema nervioso central. El tratamiento se dirige hacia la provocación del vómito con el fin de expulsar el exceso remanente durante las etapas tempranas de la intoxicación. El uso de estimulantes ha dado malos resultados Se recomienda provocar diuresis fuerte solo cuando el agresor metilfenobarbital o fenobarbital. Se debe hacer uso de una terapia de soporte lo mas completa posible: Ventilación mecánica, estimulante cardiaco, etcétera.

**BLANQUEADORES**

Estos contienen hipocloritos en concentración de 5%. Por lo general no son corrosivos pero pueden producir una irritación gástrica severa. Los blanqueadores "activos" contienen dicloroisocianuratos. Estos producen vomito de manera espontánea. Después de lo cual se recomienda la administración de leche.

**BORICO ACIDO**

Cuando se produce una ingestión de varios gramos los síntomas que produce son de irritación gástrica. El tratamiento se orienta hacia la inducción del vómito o el lavado gástrico. También se debe complementar con líquidos parenterales.

**BROMUROS**

Estos producen la muerte solo cuando la ingestión es repetida y potenciada con alcohol. La dosis toxica en el humano adulto es de 10g y de 2g en el niño. Su terapia es similar a la de los barbitúricos (consultar).

**BROMUROS**

Estos producen la muerte solo cuando la ingestión es repetida y potenciada con alcohol. La dosis tóxica en el humano es de un gramo en adultos y de dos gramos en niños. Su tratamiento es similar al de los barbitúricos.

**CALAMINA**

El contenido de esta en su presentación como loción no debe contener mas del 0.5%. Como terapia se indica la administración de leche.

**CERA AUTOMOTRIZ**

Estas están formuladas con solventes a base de gasolina o tiner. El riesgo más importante es la aspiración bronquial. Como tratamiento a su ingestión se recomienda la administración de leche oral.

**CERA, PISOS**

Poco toxicas, no se recomienda provocar el vómito, es mejor solo la administración de leche.

**CERA PARA ZAPATOS**

Los pigmentos que contienen no son tóxicos, pero la ingestión de mas de una cucharada debe seguirse de un buen lavado o de la inducción del vómito, para estar del lado seguro.

**CERILLOS (CERILLAS, FÓSFOROS)**

En las cantidades que usualmente se ingieren es muy poco probable que produzcan intoxicación. Las cabezas de cerillos contienen clorato de potasio al 60%. La dosis tóxica se alcanza con cien cerillos. Los cloratos producen irritación gástrica. La superficie de fricción para encender los cerillos tiene fósforo rojo el cual es totalmente insoluble, y en consecuencia, inerte. Como tratamiento se puede recurrir a la administración oral de leche.

**CHAMPÚ**

Los jabones por lo general tienen un pH de 10, lo que los hace irritantes pero no son corrosivos; como tratamiento se recomienda la administración oral de leche. Los champús que pueden ser riesgosos son los que contienen selenio o sulfito de cadmio; cuando estos son los causantes de la intoxicación, se debe proceder a la inducción del vómito o al lavado gástrico en el caso de que se hayan ingerido mas de 10 ml. Cuando el champú contiene hexaclorofeno, el tratamiento a seguir es el indicado para el hexaclorofeno.

**CIGARROS**

Uno o dos cigarros contienen suficiente nicotina como para provocar vómito y diarrea. Se dice que su toxicidad no es muy elevada, pero en el caso de que se presenten síntomas de trastornos nerviosos, se puede medicar con carbón activado el cual absorbe a la nicotina con eficiencia. El pH ácido del estómago libera grandes cantidades de nicotina, lo que puede precipitar un síndrome de intoxicación por nicotina.

**CLORAL**

Su toxicidad es baja, en el adulto humano la dosis toxica es de 10g y en el niño es de 3g. Se potencia con el alcohol. Su tratamiento es sintomático y se sigue la misma secuencia que para la toxicidad con barbituratos.

**CODEINA**

Los niños en particular toleran dosis elevadas, la dosis toxica es de 120mg. Los síntomas son malestar, excitabilidad, nauseas, en ocasiones ataxia. El tratamiento es inducir el vomito con ipecacuana. Se pueden utilizar antagonistas específicos como la naloxona y la nalorfina por vía parenteral para impedir el paro respiratorio.

**DESINFECTANTES FENOLICOS**

Estos contienen del 3 al 10% de ácidos cresílicos y pueden ser corrosivos. El tratamiento es igual que para los fenoles.

**DESINFECTANTES VOLATILES**

Estos contienen no mas del 15% de aceite volátil diluidos en alcohol metilico y jabón. Como tratamiento se administra leche por vía oral.

**DESODORANTE LIQUIDO**

Estos son poco tóxicos cuando se ingieren en pequeñas cantidades. La terapia es administración oral de leche.

**DESODORANTE EN AEROSOL**

Por lo general son atóxicos. Dado el caso la terapia es como si fuera intoxicación con gasolina.

**DESODORANTE EN BLOQUE O BARRA**

Estos contienen en su mayor parte al paraclorodibenzeno 99%. La dosis toxica en los niños es de 20g. Los síntomas de intoxicación son irritación del tracto gastrointestinal y depresión del sistema nervioso central. Algunos desodorantes en bloque contienen pueden contener piretrinas y piperonil butoxido los cuales no son tóxicos. El tratamiento consiste en provocar el vómito o la administración de pequeñas dosis de jugo de frutas; la administración de leche se contraindica porque promueve la absorción.

**DESTAPA CAÑOS, LIQUIDOS**

Contienen concentraciones fuertes de álcali, hasta 60% de hidróxido de sodio (sosa cáustica). Muchas veces la presentación comercial es en forma de gránulos los cuales son ingeridos y no dejan rastro en la

boca cuando son ingeridos, sin embargo, pueden causar daño esofágico y gástrico. La terapia es igual a la recomendada para la intoxicación por álcalis.

#### **DETERGENTES**

Los detergentes utilizados en el hogar son jabones aniónicos sintéticos poco tóxicos. Su efecto tóxico se refleja en una irritación del intestino provocando diarrea. Para el tratamiento se contraindica el vómito, por el peligro de la espuma que se puede aspirar a vías aéreas. Lo mejor es la administración oral de leche.

#### **DICLOROISOCIANURATOS**

Ver blanqueadores.

#### **ENDURECEDORES DE UÑAS**

Hay dos formulaciones: los que contienen concentraciones débiles de formalina y los que tienen base de reforzamiento con lacas. La formalina produce irritación gástrica, pero su toxicidad es muy relativa, porque la concentración es muy baja. Sin embargo, los productos que tienen lacas son muy irritantes. El tratamiento es inducir el vómito, si la cantidad ingerida es muy grande, lo cual es muy raro. En otras condiciones se puede administrar leche por vía oral-

#### **ETANOL**

Inducir el vómito y Administrar cinco cucharadas soperas de carbón activado disueltas en agua.

#### **FENACETINA**

La dosis tóxica en los niños es de 3 a 5 gramos y la dosis tóxica en los adultos es de 5 a 10 gramos. Los síntomas de intoxicación son cianosis por metahemoglobinemia, aunada a irritación gástrica, y disminución de la presión sanguínea, con sudoración. En casos graves puede existir necrosis tóxica del hígado. Como tratamiento se puede inducir el vómito y, si es necesario, proceder al lavado gástrico.

#### **FENOLES**

Entre estos se encuentran los derivados cresílicos, cerosota, pinol, creolina, etc. Cuando se encuentran en solución concentrada ejercen un efecto corrosivo sobre la piel y las membranas mucosas. Cuando se derrama sobre la piel se debe ésta lavar con abundancia, seguido de la aplicación de aceite de oliva. Si se ingirió se debe proceder de inmediato a inducir el vómito, seguido de la administración de leche, claras de huevo batidas y aceite de oliva por vía oral. Se debe cuidar la posible presencia de depresión del SNC y un posible daño renal.

#### **FENOTIAZINICOS**

Este grupo grande de medicamentos incluye acepromazina, clorpromacina, promacina y propiomacina, entre otros. La dosis en el niño es de por lo menos dos gramos y en el adulto 8 gramos. No se han señalado casos de fatalidades. Cuando se ingiere una sobredosis ligera el síntoma dominante es mareo muy fuerte y reacción de tipo parkinsoniano. Como tratamiento se pueden administrar medicamentos antiparkinsonianos para controlar los síntomas extrapiramidales.

#### **FERTILIZANTES**

Contienen sulfato de amonio, urea y nitratos, siendo posible que produzcan irritación gástrica. La terapia es administración de leche por vía oral.

#### **FIERRO TABLETAS**

La presentación comercial viene en pastillas, si se ingieren más de seis pastillas, puede ser muy tóxico para un niño de dos años, catorce pastillas pueden ser fatales. Los síntomas son de índole retardada, cuando se inician se presenta vómito y diarrea. El tratamiento es la inducción rápida del vómito o el lavado gástrico. El antídoto específico es la deferrioxamina y se considera como esencial cuando el envenenamiento es severo.

#### **FOSFORADOS ORGÁNICOS**

Estos compuestos se caracterizan por ser muy absorbibles y muy tóxicos; algunos son muy tóxicos, como el paratión y el fenitión; otros tienen toxicidad más baja pero dañina. Los primeros síntomas que se presentan son náusea, vómito, diarrea, visión borrosa, dolor de cabeza y dolor abdominal. Como tratamiento se debe inducir el vómito, administrar atropina y PAM. El autor ha recurrido a la transfusión sanguínea para reponer colinesterasas.

#### **FÓSFORO AL 6%**

Este puede ser rojo o blanco. El fósforo rojo tiene la característica de ser insoluble e inerte. Algunos venenos de rata tienen fósforo amarillo al 0.6%: Los primeros síntomas de intoxicación son irritación gástrica con sed intensa. Los cerillos poseen cabeza de fósforo insoluble y no tienen efectos tóxicos. Como tratamiento se recomienda la inducción del vómito; si la ingestión es mayor de 0.25 mg/kg, se debe proceder al lavado gástrico. La dosis tóxica es de 1 mg/kg.

#### **FRENOS, LIQUIDO PARA**

Los líquidos para frenos contienen monoalkil éteres de etilen glicol. Son muy irritantes a las mucosas pero no son corrosivos. El síntoma más importante es una depresión del sistema nervioso central. Como tratamiento preventivo se indica el vomito cuando la ingestión es mayor de 15 a 20 ml.

#### **HEXACLOROFENO**

Su efecto toxico se extrapola en función de la dosis toxica para niños, en los cuales es de 100ml de una emulsión al 3%. Para el adulto la dosis toxica es de 6 a 10 gramos o de 200 a 300 cc de una solución al 3%. Los síntomas de toxicidad son nauseas, calambres abdominales y diarrea. En los casos severos se puede observar aletargamiento, hipotensión y deshidratación. Debido a la ausencia de un antídoto específico se instituye un tratamiento de soporte y sintomático. Se procede a la inducción del vomito o del lavado gástrico dentro de la primera hora después de la ingestión. Si este tiempo ya transcurrid se recomienda sedar al paciente, corregir los desequilibrios líquidos y electrolíticos. En los casos muy severos se recomienda la administración de anticonvulsivos y vasoconstrictores. Si se observa una falla en los procesos de oxigenación periférica, como cianosis entonces se recomienda la complementación terapéutica con oxígeno.

#### **HIPOCLORITOS**

Ver blanqueadores

#### **IBUPROFEN**

Este ácido fenil alcanico sustituido con actividad anti inflamatoria. Es de uso común como analgésico. Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas son estimulantes de la reparación de las células epiteliales, estimulan también la secreción de bicarbonato por las células epiteliales, además de estimular el movimiento de agua y electrólitos hacia la luz intestinal.

Su uso no es recomendado por que puede provocar la aparición de úlceras gástricas.

La ingestión aguda de ibuprofen en el perro produce vómito, diarrea, nauseas, anorexia, ulceración gástrica y dolor abdominal con dosis de 50 a 125 mg/kg, estos síntomas combinados con daño renal pueden hacerse presentes con dosis de >175 mg/kg. Dosis de >400 mg/kg se observan síntomas nerviosos como convulsiones, ataxia, coma. Los gatos se consideran dos veces mas sensibles que los perros por que su capacidad de glucurono conjugación es mas limitada.

El ibuprofen disminuye la secreción de la capa mucosa protectora en el estómago y en intestino delgado además de que puede producir vasoconstricción en la mucosa gástrica, situaciones que contribuyen a la presentación de las úlceras.

El ibuprofen también puede de manera significativa disminuir el flujo renal, la velocidad de filtración glomerular, el transporte iónico tubular, la liberación de renina y la homeostasis del agua.

El ibuprofen también puede afectar la agregación plaquetaria y es posible que también afecte la función hepática. Pero usualmente no produce estados de hepatotoxicidad.

Entre los síntomas de toxicidad se incluyen anorexia, nausea, vómito, letargia, diarrea, melena, ataxia, poliuria y polidipsia. Además de debilidad, hipotension y pueden observarse en algunos casos convulsiones. En humanos se han reportado que con sobredosis se observan arritmias cardiacas hipotension, bradicardia, taquicardia, fibrilación ventricular, fallo renal agudo, depresión nerviosa severa hiperkalemia, depresión respiratoria y acidosis metabólica. Los trastornos ácido básicos son raros y transitorios.

En el pos mortem se incluyen perforaciones, erosión, ulceración, hemorragia de estómago y duodeno y a veces del colon. En humanos los trastornos digestivos se presentan 2 a 6 horas después de la ingestión, y 12 a 14 horas después se observa hemorragia gastro intestinal y ulceraciones. El fallo renal se hace evidente 12 horas hasta 4 días después de la administración de la ingestión.

El diagnóstico en perros y gatos se basa en la exposición previa y en el desarrollo de los síntomas clínicos.

Se debe buscar otra causa de toxicidad como la producida con etilen glicol calciprotiene, colecalciferol y zinc.

El objetivo del tratamiento de esta intoxicación es evitar el daño gástrico, las úlceras, el fallo renal y los efectos nerviosos.

El pronóstico es bueno si el paciente recibe tratamiento oportuno

Se asegura la ventilación con oxígeno sobre todo en caso de coma. Las convulsiones se controlan con diazepam en dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg IV con incrementos de 5 a 10 mg a efecto en perros y gatos. Líquidos intravenosos, sangre completa, agentes inotrópicos como dopamina en dosis de 2 a 5 microgramos/kg por minuto en perros y gatos, electrolitos para controlar la hipotensión y la hemorragia, se deben atender las úlceras sangrantes, mantener la función renal y corregir las anomalías electrolíticas. Corregir los desequilibrios ácido básicos. En caso de acidosis metabólica se utilizan infusiones lentas de líquidos con bicarbonato de sodio.

Administrar carbón activado como recomendado en la intoxicación por acetaminofen.

Se recomienda una diuresis líquida por 24 a 48 horas, y la administración de dobutamine en dosis de 5 a 20 microgramos/kg/min IV en perros.

La necrosis papilar es de carácter irreversible.

Se debe proteger la mucosa gástrica por lo menos durante 5 a 7 días con misoprostol, que como prostaglandina sintética ayuda inhibiendo al ácido gástrico por sus efectos cito protectores sobre la mucosa. Estimula la secreción de moco y de bicarbonato aumentando el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica. En perros la dosis recomendada es de 1 a 3 microgramos/kg q6 a 8 hrs.

Se puede administrar sulcrafato para proteger estimulando la producción de prostaglandinas. En dosis de 0.5 a 1 gramo cada 8 a 12 horas PO en perros y de 0.25 gramos cada 8 a 12 horas en gatos. El sucralfato se puede conjugar con otros medicamentos y retardar la absorción, se recomienda esperar 2 horas antes de la administración de otros medicamentos.

Además se puede complementar la terapia con antagonistas H2 para inhibir la histamina liberada por daño tisular y para reducir la secreción gástrica.

La ranitidina es de 3 a 13 veces mas potente que la cimetidina y se puede administrar en dosis de 2 mg/kg/8 hrs IV ó PO en perros y de 2.5 mg/kg cada 12 horas IV o 3.5 mg/kg cada 12 hrs PO en gatos.

Para controlar el vómito se puede usar la metoclopramida en dosis de 0.2 a 0.4 mg/kg cada 6 a 8 hrs PO o SC en perros y gatos.

#### **JABÓN EN POLVO**

Este produce irritación intestinal, lo que puede provocar vómito; pero la toxicidad es baja. El problema es la diarrea. Como tratamiento se puede administrar leche por vía oral.

#### **LAPEZ, PUNTILLAS Y LAPIZ INDELEBLE**

Estos presentan poco problema de toxicidad, debido a que están formulados con grafito y con ceras.

#### **LAVAPAÑALES, SOLUCIÓN**

Estas soluciones contienen detergentes catiónicos (cuaternarios) al 8%, que pueden ser inactivados con detergentes aniónicos, es decir, jabones caseros. Otras soluciones pueden contener además hipocloritos. El efecto tóxico es el de irritación gástrica. Cuando la solución ingerida es a base de detergentes catiónicos, se administra una solución débil de jabón casero por vía oral. En otros casos se puede recurrir a la administración de leche.

#### **LAXANTES**

Entre estos se pueden mencionar fenolftaleina, áñipes. Bosacpdoñp. Etc- Todos posee una acción catártica fuerte pero no presentan u peligro toxémico general. Los síntomas tardan 4-6 horas en presentarse. Como tratamiento se puede inducir el vómito. Si la diarrea ya se hizo presente, se puede recurrir a la administración de Lomotil.

#### **LIMPIADORES PARA HORNO**

Contienen hidróxido de sodio en concentraciones variables (de 3 hasta 10%). El efecto corrosivo es muy difícil de producir con los que tienen concentraciones bajas, pero las concentraciones de 10% requieren la misma atención médica que un corrosivo. Para su tratamiento consúltese álcalis.

### **LIMPIAMETALES**

Estos tienen una gran variedad de constituyentes, como son tiner y amoniaco (BRASSO), tiourea y metanol. Su toxicidad puede considerarse como baja, pero si ocurre aspiración al árbol pulmonar el daño puede ser mayor. Como tratamiento se recurre a la administración oral de leche

### **LÍQUIDO O PASTA PARA SOLDAR**

Tienen la particularidad de ser muy corrosivos, debido al cloruro de zinc que contienen. Otros tienen proporciones elevadas de borax, fluoruro de sodio o metanol. El tratamiento debe instituirse de inmediato. Cuando tienen cloruro de zinc el tratamiento se orienta igual que para los ácidos. Cuando contienen borax, véase borax. Cuando contienen metanol, síganse los lineamientos recomendados en alcoholes.

### **LÍQUIDO PARA ENCEDER**

Este representa un destilado del petróleo, con 100% de pureza, su tratamiento se puede consultar en "Petróleo".

### **MATA HORMIGAS**

Estos por lo general contienen tártaro emético (antimonio) al 3% o trióxido de arsénico al 0.5%. Provocando síntomas de vómito y diarrea dentro de una hora después de la ingestión y la severidad de los síntomas son proporcionales a la severidad del envenenamiento. La terapia indicada es la inducción del vómito o el lavado gástrico lo más pronto posible. Después de cualquiera de estos dos procedimientos se puede administrar en cantidades lo mayor posibles: aceite de oliva, leche, clara de huevo batida, cinco cucharadas soperas de carbón activado disueltas en agua. El B.A.L. se puede usar como antídoto cuando el envenenamiento es por arsénico o antimonio.

### **MERCURIO**

Este puede obtenerse de los termómetros o de antisépticos mercuriales. El de los termómetros es inerte y atóxico, pero el de antisépticos como el mertiolate, mercurio cromo o metafene, es un mercurial orgánico que se absorbe con dificultad del aparato gastrointestinal. La dosis tóxica para un niño es cercana a 3 gramos, pero las concentraciones antisépticas comerciales es raro que pasen de 1:300, por lo cual las posibilidades de envenenamiento son muy reducidas. Si se decide instituir tratamiento se puede administrar leche por vía oral.

### **METANOL**

Los primeros síntomas son de origen gastrointestinal. Con un posible periodo de espera de 8 o más horas. Tratamiento: lavado estomacal con bicarbonato de sodio y dosis grandes de etanol.

### **METILSALICILATOS**

El tratamiento de la intoxicación es igual que para la aspirina.

### **MOLUSQUICIDAS**

Usados para combatir el caracol de jardín, contiene metaldehído. Ninguno contiene verde de París. La dosis tóxica en un niño es de 200 gramos y la mayoría de las preparaciones contra caracoles vienen en concentración del 2%, lo que no representa riesgo.

### **NAFTALINA, BOLAS**

Una bola de naftalina es suficiente para provocarle un malestar muy fuerte a un niño. Los síntomas iniciales son: primero diarrea y vómito, seguido de excitación, inquietud y confusión. Se induce una deficiencia de G6PD, lo que puede dar lugar a anemia hemolítica. Como tratamiento se induce el vómito o se procede al lavado intestinal. Se debe evitar la ingestión de grasas, aceites o alcoholes, los cuales pueden promover o aumentar su absorción.

### **PARACETAMOL**

La dosis tóxica para niños es de 3 a 5 gramos, y para adultos humanos de 20 gramos. Los síntomas tóxicos se inician con vómito debido a la irritación gástrica, seguida de hipotensión y sudación. Cuando la



dosis excede de 15 gramos pueden presentarse síntomas retardados de daño hepático. Como tratamiento se debe proceder de inmediato a la inducción de vómito y al lavado gástrico. La administración de dosis elevadas de hidrocortisona y antihistamínicos ofrece cierta protección al hígado.

#### **PEGAMENTOS**

En estos casos por lo general es indicada la administración de leche.

#### **PERFUMES**

El efecto tóxico de los perfumes se debe al etanol que contienen, la concentración puede ser hasta del 60%. La concentración en el perfume presentado como aceite volátil es muy baja, lo cual no da lugar a efectos tóxicos. En un momento dado se puede recurrir a la administración de leche.

#### **PETROLEO Y SUS DERIVADOS DE DESTILERÍA**

Produce irritación del estómago, lo cual puede provocar vómito. Es posible observar depresión del SNC. Como tratamiento se puede administrar leche y asegurarse que no hubo aspiración del tóxico. Están contraindicados el vómito y el lavado intestinal, Si el vómito ya se presentó o se presenta de una tos irritante, se debe sospechar la aspiración pulmonar del tóxico y se debe observar al paciente por 48 horas, con el fin de prevenir un neumonitis química por aspiración.

#### **PINTURAS**

Por lo general son muy tóxicas, excepto cuando tienen ingredientes dañinos como plomo, zinc, mercurio, bario o pigmentos arsenicales. Como tratamiento se induce el vómito o se procede de inmediato al lavado gástrico.

#### **PINTURA PARA CASAS Y BARNICES**

Una son acuosas; otras pueden tener derivados del petróleo. Los pigmentos que poseen son insolubles y en consecuencia inertes. En ocasiones tienen cierta cantidad de plomo, pero su efecto tóxico es bajo. Como tratamiento se puede administrar leche.

#### **RATICIDAS**

Existe una gran variedad de formulaciones. Pueden contener warfarina. Bromadiolona, talio, etc. El antídoto para los primeros es la administración de vitamina K, y si se hace necesario, la restitución de líquido o de sangre entera. En el caso del talio, el antídoto puede ser más tóxico que el veneno mismo.

#### **REMOVEDOR DE ESMALTE PARA UÑAS**

Tiene como base acetona o butil acetato. Ambos producen irritación de las mucosas, con depresión moderada del SNC sin las cantidades son mayores de 20 ml. En su tratamiento no están contraindicados el vómito ni el lavado gástrico, que se deben utilizar si la cantidad ingerida fue mayor de 20 ml de la solución.

#### **SALICILATOS**

El tratamiento es el recomendado para la aspirina.

#### **SOLUCIONES ESTERILIZANTES**

Estas tienen concentraciones bajas de cuaternarios de amonio y no representan riesgo de toxicidad. Dado el caso se puede administrar leche.

#### **SOLUCIONES LIMPIADORAS DE ALBERCAS**

La toxicidad de estas depende de la concentración. Por lo general se utilizan ácidos o álcalis para ajustar el pH del agua. Los agentes clorantes utilizados son el hipoclorito de sodio y el cloroisocianurato. Las soluciones con concentraciones mayores de 10% son corrosivas. La intención del tratamiento es diluir el tóxico con cantidades grandes de agua o leche. Se deben utilizar antiácidos, está contraindicados los ácidos: Los hipocloritos que no han hecho reacciones en el estómago pueden reducirse administrado de 5 a 10m gramos de tiosulfato de sodio disueltos en 200 mililitros de agua. Se debe instituir un tratamiento anticorrosivo de manera preventiva. Además, se debe proceder al tratamiento sintomático y de sostén.

#### **TABACO**

Véase cigarrillos.

#### **TRANQUILIZANTE MENORES**

Entre estos, los más comunes son el clordiazepóxido y el diazepam. Con sorpresa, se puede afirmar que éstos son poco tóxicos. Solo se presentan síntomas de ataxia, mareo y relajación muscular. Sin embargo,

se potencian con la adición de alcohol y cualquier otro medicamento depresor del SNC. Si se recurre al tratamiento se puede inducir el vómito. La ipecacuana es una sustancia emética efectiva.

#### **TETRACLORURO DE CARBONO**

Puede producir toxicidad después de ser ingerido, inhalado o absorbido a través de la piel. Es usual que los primeros síntomas de toxicidad sean náuseas y vómito, depresión del sistema nervioso central y disturbios visuales. Como terapéutica se provee de aire fresco, y de inmediato se induce el vómito o se hace lavado gástrico, lavando las áreas externas afectadas. Se prohíbe la dieta con grasas vegetales o animales y la administración de alcohol tópico u oral.

#### **TINTURA PARA EL PELO**

Cuanto mas fuertes y permanentes sean, tanto mas tóxicas resultan. La fenilendiaminas o nitroaminas aromáticas son los ingredientes tóxicos de importancia. Su efecto da lugar a irritación de las mucosas y metahemoglobinemia. Se recomienda como tratamiento la inducción del vómito o el lavado gástrico, en el caso de una ingestión mayor de 10 ml. Si la cantidad es menor, entonces solo se recurre a la administración oral de leche. Para combatir la metahemoglobinemia se recurre a la administración parenteral de azul de metileno.

#### **VITAMINAS**

La dosis tóxica de vitamina A es de 300 000 unidades y la de vitamina E de 1 000 000 de unidades. Las vitaminas del complejo B no son tóxicas. En el caso de ingestión excesiva se debe recurrir a la inducción del vómito.

#### **ZINC, CLORURO DE**

Se encuentra presente en las pastas y líquidos para soldar y es muy corrosivo. Un trago de estos líquidos puede producir una necrosis extensa. El tratamiento es el mismo que para ácidos.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

Aiello E. The merck Veterinary Manual. 8<sup>th</sup>. Ed. Pub. Merck & Co Inc. (1998)

Kirk, R.W. & Bistner, S.I. Hand Book of Veterinary Procedures and Emergency Treatment. 5<sup>th</sup>. ED. W.B. Saunders Co. 1995

## CAP 20 AFECCIONES OCULARES

Las afecciones del ojo en los animales domésticos deben ser curadas de inmediato o prevenidas, debido a que fallas en este sistema los pueden incapacitar para realizar con eficiencia sus funciones zootécnicas.

Antes de entrar a la discusión de la terapéutica de las infecciones o afecciones oculares se requiere realizar una

breve descripción de la fisiología del ojo seguida posteriormente por una descripción de los medicamentos utilizados para el tratamiento de las enfermedades oculares específicas.

### LA PRODUCCION DEL HUMOR ACUOSO Y LA ACOMODACION

El humor acuoso es secretado de manera continua por el epitelio del cuerpo ciliar y pasa rodeando la pupila hacia los vasos de la trabécula o canalículos de fontana por el cual abandona el ojo.<sup>9,13,21</sup>

La atropina relaja el músculo ciliar y el lente se queda enfocado para visión a distancia en algunos animales esto puede dar lugar a un aumento en la presión intraocular, lo cual se conoce como glaucoma de ángulo agudo.

De manera normal la acetilcolina que es liberada del nervio óculo motor, actúa sobre los receptores muscarínicos del cuerpo ciliar para provocar una relajación del músculo de tal manera que el lente se encuentra enfocado para visión a distancia (ciclopejia). La constricción de la pupila se produce de manera refleja si una luz brillante llega hacia la retina. La actividad en el nervio óptico da lugar a la actividad refleja en el nervio óculo motor. El reflejo pupilar a la luz se utiliza con frecuencia con propósitos diagnósticos.

El nervio simpático que inerva al ganglio cervical craneal por medio del tronco simpático cervical llega a la pupila, en donde libera la adrenalina o la noradrenalina o ambas para traer consigo la dilatación de la pupila (midriasis). Al estimular los adrenoreceptores de la pupila con fenilefrina se provoca una dilatación de la pupila.<sup>21,22</sup>

Los nervios simpáticos que dan inervación al cuerpo ciliar se cree que se encuentran limitados a los vasos y al epitelio de los procesos ciliares. La estimulación de los alfareceptores producir una vasoconstricción en el cuerpo ciliar y disminuir la producción de humor acuoso. La estimulación de los betareceptores producir una vasodilatación del cuerpo ciliar y un aumento en la frecuencia de la formación del humor acuoso, es posible que esto de lugar a un aumento de la presión intraocular. También existen adrenoreceptores localizados en el tejido de la trabécula de tal manera que las aminas simpatomiméticas y sus antagonistas pueden afectar el drenaje del humor acuoso del ojo.<sup>9</sup> La secreción del humor acuoso también involucra la actividad de la anhidrasa carbónica que es una enzima que cataliza la formación del ácido carbónico a partir del CO<sub>2</sub> y del agua. Si la enzima es bloqueada con un inhibidor como la acetazolamida, se disminuye la frecuencia de producción del humor acuoso.

### ENFERMEDADES MAS COMUNES DE LOS OJOS

Estas pueden ser causadaa por lesiones, afecciones sistémicas, raza o genética

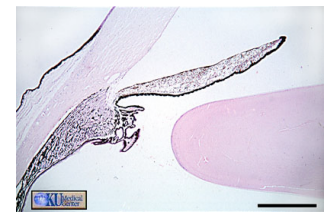
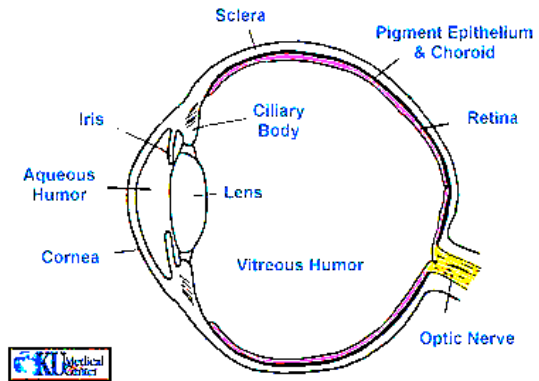
Entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

Cilios ectópicos

Distiquiasis

Tumores de los párpados

Triquiasis



Agénesis de los párpados  
 Glandulas prolapsadas del tercer parpado  
 Queratoconjuntivitis sica (ojo seco)  
 Enfermedades de la cornea:  
   Úlcera corneal  
   Úlcera corneal indolente  
   Descemetoccele  
   Secuestro corneal  
   Queratitis felina por herpes virus  
   Queratitis superficial crónica (pannus)  
 Uveitis anterior  
 Glaucoma  
 Enfermedades del lente  
   Catarata  
   Luxación del lente  
 Tumores y abcesos orbitales  
 Tumores intraoculares  
 Enfermedades de la retina  
   Desprendimiento de la retina  
   Degeneración de la retina  
   Displasia retinal  
 Es importante recordr la fisiopatología de cada una para recomendar la terapia adecuada

### **LOS EFECTOS DE ALGUNOS MEDICAMENTOS SOBRE EL OJO**

Debido a la inervación autonómica refleja del ojo, los medicamentos utilizados producen efectos similares a los producidos por las hormonas nerviosas autonómicas. Es decir, pueden estimular los efectores autonómicos de manera directa o pueden antagonizar la función de las neurohormonas locales.<sup>9,13</sup>

#### **PILOCARPINA**

Este compuesto es un alcaloide el cual ejerce efectos muscarínicos fuertes y también nicotínicos débiles. Puede estimular a las glándulas exocrinas y aumentar la producción de lágrima, asimismo produce una constricción de la pupila. Una solución de pilocarpina (del 1%), cuando se aplica al ojo para disminuir la presión intraocular durante el glaucoma; es también utilizada para disminuir y antagonizar la cicloplegia y la midriasis producida por medicamentos como la atropina y la tropicamide.

#### **FISOSTIGMINA (ESERINA)**

Este medicamento es un inhibidor de la colinesterasa, enzima responsable del desdoblamiento de la acetilcolina. Cruza con facilidad la barrera cerebral, y la administración parenteral de grandes dosis puede dar lugar a una depresión del centro respiratorio. Sin embargo, es usual que se aplique a la conjuntiva en una solución de 0.1 hasta 1% debido a que actúa produciendo una constricción de la pupila (miosis): efecto benéfico para facilitar el drenaje del humor acuoso en el tratamiento de ciertos tipos de glaucoma.

#### **ECOTIOPATO (FOSFOLINE)**

Este medicamento actúa como agente miótico de larga duración. Es un compuesto organofosforado que se combina de manera irreversible con las colinesterasas y produce una potencialización de los efectos normales de la acetilcolina. El medicamento actúa en los músculos ciliares y produce contracciones las cuales jalan a la trabécula y la abren facilitando el drenaje del humor acuoso del ojo. Puede producir espasmos dolorosos del músculo ciliar. Una sola aplicación en el ojo puede disminuir la presión intraocular hasta por una semana.

#### **DEMECARIUM**

Este medicamento se fabrica con dos moléculas de neostigmina interponiendo una cadena de decametileno. Tiene una duración intermedia entre el de la fisostigmina y la del ecotiopato. Se utiliza como un agente miótico de larga duración para el tratamiento del glaucoma, su efecto es antagónico a la colinesterasa.

### **SULFATO DE ATROPINA**

La atropina se combina de manera reversible con los receptores muscarínicos que se encuentran presentes en una gran variedad de tejidos entre los que se incluye el cuerpo ciliar y el iris. La atropina antagoniza los pasajes nerviosos eferentes en los nervios parasimpáticos (Nervio oculomotor) e inhibe la constricción de la pupila después de exponer la retina a una luz brillante. Produce midriasis y se acompaña por un aumento muy marcado de la presión intraocular de aquellos animales que tienen predisposición al glaucoma de ángulo agudo. Como resultado de la acción de la atropina el iris puede bloquear la filtración angular en la cámara anterior del ojo. Los efectos de la atropina también producen una relajación del músculo ciliar de tal manera que el cristalino se enfoca para visión a distancia (cicloplegia) y los procesos de acomodación son inhibidos.

A pesar de que la atropina se puede utilizar para producir dilatación de la pupila e inhibir la acomodación sus efectos pueden durar por hasta una semana después de su aplicación local. Es usual que se utilicen medicamentos de acción menos duradera, en especial si existe una predisposición al glaucoma de ángulo agudo.

### **TROPICAMIDA**

Los efectos farmacológicos de la tropicamida son muy similares a los de la atropina. La diferencia consiste en que tiene una duración más corta. Si se aplica en forma local al ojo produce una dilatación en 15 minutos y sus efectos sólo duran 8 horas. Es adecuada para producir dilatación de la pupila para el examen de la retina.

### **INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA**

Estos actúan de manera general inhibiendo la formación del ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ) en los tejidos. En el ojo, este efecto da lugar a una disminución en la velocidad de la formación del humor acuoso y una reducción en la presión intraocular. Otros efectos en el cuerpo incluyen una reducción en la formación del ácido clorhídrico gástrico, pero sólo cuando se administra en dosis excesivas, asimismo producen acidosis metabólica debido a un aumento en la excreción urinaria de bicarbonato de sodio. Este último efecto se asocia de manera usual con una diuresis transitoria que tiene una duración aproximada de 7 horas.

### **ACETASOLAMIDA**

Este medicamento es activo después de su administración oral o parenteral.

Los niveles plasmáticos pico se encuentran después de 2 horas de la administración oral. La acetazolamida inhibe el movimiento del bicarbonato mediado por la anhidrasa carbónica a través de las membranas que atraviesan el cuerpo y disminuyen la secreción de humor acuoso, asimismo también disminuyen la formación de la saliva de la glándula parótida y de los jugos pancreáticos.

### **DICLORFENAMIDA**

Este medicamento es muy similar a la acetazolamida excepto que produce una excreción de cloro y también de bicarbonato y es ligeramente más poderosa.

### **MEDICAMENTOS QUE ACTUAN EN LOS ADRENORECEPTORES**

#### **ADRENALINA**

La adrenalina puede ser instilada en el ojo para el tratamiento del glaucoma simple de ángulo abierto; se le contraindica en el glaucoma de ángulo agudo debido que es muy probable que produzca una dilatación de la pupila lo cual provoca un incremento de la presión intraocular. Se sabe por estudios en humanos que la adrenalina puede producir un aumento (efecto beta) o una disminución (efecto alfa) en la velocidad de producción del humor acuoso; asimismo puede existir una disminución en la resistencia del drenaje en los pasajes formados en la trabécula. La presión intraocular puede disminuir, siempre y cuando la dilatación pupilar no impida el drenaje del humor acuoso.

#### **TIMOLOL**

Este medicamento es un antagonista beta y tiene una potencia de 4 a 5 veces mayor que el propranolol. Disminuye la presión intraocular sin afectar la resistencia del sistema de drenaje a nivel de la trabécula. Es más potente en el gato en cuanto su acción sobre la presión intraocular que lo es en el hombre. Se sabe en el hombre que, si se utiliza el timolol por muchos meses, se puede desarrollar de manera lenta un aumento en la presión intraocular como resultado del cambio en la naturaleza de los adrenoreceptores que controlan la formación del humor acuoso. El timolol presenta una ventaja sobre el propranolol en que no ejerce un efecto anestésico local de importancia. Sin embargo, el timolol puede inhibir la producción de lagrime.

#### **GUANETIDINA**

Este medicamento actúa de una manera característica inhibiendo la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas. actúa disminuyendo la resistencia al drenaje de la trabécula. Se puede utilizar ya sea solo o en conjunto con la adrenalina para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Ejerce una acción interesante que consiste en el aumento de la sensibilidad de las células efectoras en el ojo que se vuelven supersensibles a la adrenalina y a la noradrenalina.

#### **TIMOXADINE**

Este medicamento es un antagonista alfa, que bloquea el efecto de la inervación simpática a la pupila. Se puede utilizar para el tratamiento del glaucoma de ...ángulo agudo y para poner en reversa la midriasis producida por las aminas simpatomiméticas. Tiene poca acción sobre los músculos ciliares y no produce un efecto de malestar o de restricción en los procesos de acomodación.

#### **FENILEFRINA**

Este medicamento actúa como un agonista alfa I y produce un efecto bifásico (un aumento seguido de una disminución) sobre la presión intraocular. No se utiliza para el tratamiento de glaucoma pero podría ser utilizado para producir una dilatación de la pupila. Su uso es delicado, si se aplica con demasiada frecuencia puede causar ulceración de la córnea.<sup>21,22</sup>

### **ANTIBIOTICOS PARA APLICACION OCULAR**

La aplicación tópica de antibióticos al ojo debe de tomar en consideración la producción de las lágrimas que son las encargadas de lavar el ojo de manera frecuente. En consecuencia las gotas que pueden permanecer en la superficie de la cornea por períodos menores a 20 minutos; De hecho algunos pueden desaparecer en 30 segundos. Las preparaciones a base de ungüentos pueden permanecer por más tiempo considerando posible hasta 1 hora, en el saco conjuntival. Cuando existe una infección purulenta de la conjuntiva, las gotas oculares tienen la ventaja de que tienden a lavar el exudado y el moco presente en la superficie de la cornea. Cuando existen lesiones penetrantes en la cornea y en la conjuntiva, las bases en forma de ungüentos pueden penetrar la cámara anterior y es probable que produzcan una lesión inflamatoria, y de esta manera gravan el efecto patológico. Es usual que las gotas sean consideradas como más fáciles de administrar por los dueños de los animales y de manera ideal deben de ser instiladas cada hora. En seguida se puede hacer un resumen de las preparaciones antibióticas que pueden recomendarse para aplicación tópica en el ojo.<sup>5,8,10,12,14,28</sup>

#### **PREPARACIONES TOPICAS PARA EL OJO: EFECTO SOLO ANTIBACTERIANOS. CLORTETRACILINA, CLORANFENICOL, NEOMICINA, MICONAZOLE, POLIMIXINA B Y BACITRACINA, CLOXAXILINA**

Si estos antibióticos son administrados por vía sistémica son capaces de cruzar la barrera acuosa-sanguínea del ojo y penetrar en concentraciones terapéuticas adecuadas entre estos antibióticos se pueden mencionar al cloranfenicol, kanamicina, eritromicina y las sulfonamidas Entre las sulfonamidas destaca la sulfacetamida la cual tiene la característica de ser no irritante, se puede aplicar en forma tópica y puede penetrar al globo ocular.

#### **CORTICOSTEROIDES**

Existen gran cantidad de medicamentos que contienen glucocorticoides para aplicación tópica en el ojo además de incluir antibióticos. La preparación que contiene corticosteroides considerados como los más

poderosos se encuentra a la mano a nivel comercial y contiene a la betametazona. Los preparados que contienen betametazona en su sal fosfato sódica tienen una potencia media mientras que las preparaciones que contienen hidrocortisona todavía tienen un efecto corticosteroide mucho menor.

### **ANESTESICOS LOCALES**

Se usan varios anestésicos locales junto con las fórmulas para aplicación tópica ocular en el mercado y pueden tener tanto anestésicos locales como antibióticos entre estos se pueden mencionar las mezclas a base de sulfatiazol con ametokaina o cloranfenicol con sulfacetamida neomicina y licnocaína.

### **LAGRIMAS ARTIFICIALES**

#### **Hipromeglosa**

Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de afecciones oculares como la keratoconjuntivitis seca en la cual existe una secreción inadecuada de lágrimas. Su función es la de lubricar y proteger la cornea.

### **MUCOLITICOS**

#### **N-acetilcisteína (20%)**

La n-acetilcisteína se utiliza en concentraciones del 20%

con la cual se produce un desdoblamiento del moco grueso que se puede encontrar presente sobre la córnea en los casos de keratoconjuntivitis seca. Otra de las alternativas es el uso de la bromexina la cual se puede administrar por inyección y ejerce un efecto mucolítico.

### **FLUORESCINA**

La fluoresceína que se discutió en el capítulo de antisépticos y desinfectantes como tintura diagnóstica se utiliza para detectar la presencia de ulceraciones corneales y del bloqueo del conducto nasolagrimal. Se le encuentra accesible como una solución de fluoresceína sódica.

## **AGENTES ANTIVIRALES**

### **IDOXURIDINE**

El idoxuridine actúa inhibiendo a la fosforilasa timidílica y a la polimerasa específica del DNA que se hace necesaria para la síntesis del DNA viral. Con esta acción se produce una inhibición de la multiplicación de los virus DNA como el herpes. Se aplica como ungüento 5 veces al día por hasta 30 días; tiene la característica de tener una penetración corneal muy deficiente.

## **MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS**

### **ANFOTERICINA B**

Este medicamento ejerce una actividad antimicótica de amplio espectro pero no penetra a la córnea en forma eficiente.

### **PIMARICINA (NATAMICINA)**

En suspensiones al 5% se encuentran accesibles para aplicación ocular. Este es un antibiótico poliénico que actúa formando un ionoforo en las membranas de los hongos susceptibles. En consecuencia tiene un espectro de actividad

Considerado como bueno pero su capacidad de penetración ocular es muy deficiente.

### **MICONAZOLE**

El miconazole es un medicamento antimicótico parecido al benzimidazol y tiene actividades antilevaduras.

## **PREPARACIONES ANTIALERGICAS**

### **CROMOGLICATO SODICO**

Este medicamento posee una habilidad sorprendente para impedir la degranulación de las células cebadas; en consecuencia este preparado, aplicado como gotas oculares puede prevenir y controlar aquellos estados de enfermedad como la fiebre del heno si se aplica de manera regular.

### **ANTAZOLINE**

Este medicamento se encuentra a la mano en soluciones al 0.5% para su instilación en el ojo o en forma de tabletas de 100 a 200 mg. Tiene un efecto antagónico muy poderoso contra los receptores H1 y se utiliza para controlar los estados de enfermedad relacionados con la fiebre.

## **XILOMETAZOLINE**

Este medicamento es un agonista alfa y se aplica en solución en concentraciones de 0.1% ejerciendo un efecto de vasoconstricción local. Se puede utilizar en combinación con antazoline.

### **VIAS DE ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS OCULARES.**

La especie animal, su comportamiento y el medicamento dictan en un momento dado; las técnicas y vía de administración de los medicamentos oculares.<sup>9,13</sup>

#### **ADMINISTRACION TOPICA.**

En esta los medicamentos son administrados en forma de ungüentos o soluciones para depositarlos o aplicarlos alrededor de los párpados o en los sacos conjuntivales. Esta vía se considera efectiva para el tratamiento de las afecciones de los párpados, del conducto nasolagrimal, conjuntiva, córnea y la túnica media del ojo (úvea).

La eficacia de la aplicación tópica de medicamentos es proporcional a la frecuencia con que se administran. Los ungüentos se aplican con menos frecuencia mientras que las soluciones requieren de mayor número de aplicaciones. Los ungüentos son recomendables en blefaritis y conjuntivitis; pero se contraindican cuando las córneas están perforadas, porque pueden penetrar a la cámara anterior.

Se debe tener cuidado de aplicar los medicamentos con el máximo de higiene, para que los aplicadores no se contaminen y sean fuentes posteriores de infección. Si el paciente no coopera, se puede usar un guante desechable o con la mano lavada conscientemente, aplicando en la punta del dedo el ungüento y depositándolo en el canto del ojo. Después la misma temperatura corporal lo derrite y medica todo el ojo.

En el caso de los caballos, que no colaboran, se tranquilizan con Domosedan y se coloca una cánula de polietileno intramédico en posición subpalpebral

#### **VIA SUBCONJUNTIVAL**

En este caso el medicamento se deposita por inyección en la conjuntiva palpebral y el medicamento se va derramando poco a poco a través del orificio de inyección.

#### **RETROBULBAR**

Esta se indica para la administración de anestésicos, el objetivo es anestesiar el nervio oftálmico y los nervios motores de los músculos extraoculares.

#### **INTRAOCULARES**

En esta la solución se inyecta para depositarla en la cámara anterior del ojo.

## **LA TERAPIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES ESPECIFICAS DEL OJO.**

### **LAGOOFTALMOS**

Esta enfermedad se debe a una incapacidad del animal para cerrar un párpado y se presenta en algunas razas exoftálmicas como los pekineses. En estos casos el tratamiento puede consistir en la administración de l grimas artificiales. Después de que estas son administradas su efecto se prolonga por lo menos por 30 minutos. Es usual que se requiera de la cirugía en la cual se realiza un acortamiento de la fisura palpebral a nivel del canto lateral.

### **BLEFAROEDEMA**

Esta afección es común después de un trauma, o como secuela del blefaroespasma que acompaña a las afecciones de la córnea, como úlceras, laceraciones o inflamación de la úvea. La terapia indicada es la administración de flunixin o fenilbutazona.<sup>22</sup>

### **CONJUNTIVITIS**

Esta enfermedad es uno de los síndromes más comunes que se medican en las pequeñas especies y se puede deber a: infecciones bacterianas que producen un exudado purulento; es usual que tengan como causa iniciante un cuerpo extraño o algún trastorno en el párpado.<sup>7</sup>

Conjuntivitis viral, la cual se observa de manera usual en ambos ojos y es parte de una enfermedad sistémica como el Herpes-virus felino o el adenovirus canino.<sup>1,11,19</sup>

La infección por micoplasma en la conjuntiva, que produce la formación de una pseudo membrana en la conjuntiva.

La infección por clamidia que es usual que produzca una conjuntivitis más severa que los otros tipos y produce el desarrollo folicular después de varios días.<sup>26</sup>



Las conjuntivitis por hongos que es usual que se asocien con las queratitis.

Las reacciones alérgicas de la conjuntiva

La producción deficiente de lagrime.

En estos casos el tratamiento se dirige a la corrección y al control de las causas productoras de la conjuntivitis. Por ejemplo, se hace necesario extraer, eliminar cualquier cuerpo extraño del ojo antes de que el tratamiento pueda considerarse como exitoso. El ojo debe de limpiarse de manera diligente para su examen y de manera regular mantener al animal bien abrigado y bien tratado. Los antibióticos es usual que se escojan y recomienden de una manera empírica pero en general no son administrados por vía sistémica sino que son aplicados en forma tópica. Los ungüentos tienen una ventaja comparando con las gotas debido a que se pueden aplicar con intervalos de tiempo mas separados entre una y otra aplicación mientras que las gotas se tienen que aplicar de manera mas frecuente. Se pueden utilizar corticosteroides combinados con agentes antibacterianos para disminuir la respuesta inflamatoria; no se deben utilizar si existe evidencia de ulceración corneal. Con el fin de establecer si existe una ulceración corneal, se debe utilizar a la fluoresceína con el fin de detectar la presencia de úlceras. Las conjuntivitis irritantes y alérgicas es obvio que responderán con rapidez a la terapia glucocorticoide presente en el tratamiento recomendado. Es usual que se encuentre drenaje inadecuado. La fluoresceína se instila en el ojo seguida de un examen subsecuente para comprobar que el conducto nasolagrimal se encuentre patente. Si el conducto parece estar bloqueado puede destaparse utilizando anestesia general, para utilizar una sonda o un dilatador. Las causas debidas a la superproducción de lagrime también se pueden estudiar. Estas pueden deberse a la presencia de entropión, conjuntivitis, etcétera. Si no existen causas aparentes entonces se puede recurrir a la administración oral de tetraciclina en dosis de 50 mg/kg/día con lo cual se logra minimizar el efecto de teñido del pelo por donde rueda la lagrime pero no afecta la sobre producción de lagrimas.

#### **OJO SECO (QUEROTOCONJUNTIVITIS SICCA)**

Esta enfermedad se puede presentar de manera unilateral o bilateral sobre todo en el perro,<sup>3,17,23,27</sup> es muy rara en el caballo. Se caracteriza por la presencia de descargas oculares mucoides profusas y untuosas junto con una conjuntiva enrojecida, alteración en la vascularización y en algunas ocasiones pigmentación y opacidad de la córnea. Existe también una disminución en el movimiento de los párpados y un estrechamiento de la fisura palpebral además de que los ollares se encuentran secos. De manera eventual se puede presentar una ceguera si la condición no se medica de inmediato. Se puede confirmar el diagnóstico utilizando una prueba lagrimal de Shirmer.<sup>21</sup> Esta consiste en colocar una tira de papel filtro de 35mm de largo y 7.5mm de ancho, se hace un pequeño doblez en uno de sus extremos y se ancla al párpado inferior de tal manera que la punta del doblez está en contacto con el líquido lagrimal, el papel se mojar a una velocidad tal que si en 60 segundos la línea de humedad avanzó solo 5mm, entonces se considera como diagnóstico y por encima de los quince milímetros entonces el resultado se considera como normal. A pesar de que en la mayoría de los casos se deben a mecanismos desconocidos se sabe que el moquillo, los traumas<sup>16,25</sup> y en ocasiones las sulfonamidas<sup>27</sup> pueden dar lugar a esta afección. El tratamiento de manera normal consiste de la combinación apropiada de los siguientes procedimientos:

El uso de lagrimas artificiales, tan seguido como sea posible pero por lo menos cuatro veces al día. En la noche se pueden utilizar ungüentos, si la aplicación de lágrimas artificiales no es posible.

Se puede estimular la secreción natural de lagrimas con la aplicación tópica de pilocarpina. La pilocarpina oral en su sal nitrato al 2% se puede añadir al alimento en una dosis de 1 a 4 gotas; tomado cuidado de evitar los efectos secundarios de estimulación muscarínica entre los que se incluye el vómito, la salivación y la diarrea.

La presencia de cualquier infección se puede controlar con la administración de soluciones antibióticas de amplio espectro.

La acetilcisteína al 5% en las lagrimas artificiales puede actuar como agente mucolítico y ayudar a mantener las lagrimas mas liquidas.

La aplicación subconjuntival o tópica de esteroides se puede emplear si existe una vascularización excesiva o una epitelialización de la córnea.

El tratamiento médico se puede considerar como útil para controlar la afección por cierto tiempo. Sin embargo es usual que la enfermedad progrese de tal manera que no se hace necesario llevar a cabo una transposición quirúrgica del conducto parotídeo de manera que actúe como una fuente de lágrimas. A pesar de esto, todavía se hará necesaria la aplicación de lágrimas artificiales, aun cuando el trasplante se haya considerado como exitoso.

### **QUERATITIS**

Es común la inflamación de la córnea en las pequeñas especies. Existen varias causas entre las que se incluyen las bacterias, los virus y los hongos.<sup>3,5,7</sup> Algunas razas de perros muestran tipos específicos de queratitis; la razas braquiocefálicas son más susceptibles a la queratitis que otros tipos. Los síntomas consisten de vascularización, en ocasiones opacidad corneal, pigmentación, blefaroespasma, lagrimación y fotofobia. La vascularización superficial se caracteriza por ramas en forma de árbol observables en los vasos sanguíneos de la córnea. Aparece una vascularización profunda como vasos rectos o en forma de cepillo en el estroma corneal que en ocasiones se acompañan con edema. En general el tratamiento consiste en controlar y quitar los agentes etiológicos; es usual que se aplican antibióticos y corticosteroides de manera local para controlar a las bacterias y a la vascularización excesiva.

### **QUERATITIS SUPERFICIAL CRONICA (PANUS)**

Esta afección es común que se presente en las razas de perros pastor alemán entre los 3 y 6 años de edad.<sup>21</sup> En la mayoría de los casos el cuadrante temporal es el afectado; es usual que sea bilateral pero no necesario que sea simétrico. la afección se produce debido a la invasión de los vasos sanguíneos y a células mononucleares que van hacia el estroma corneal. Después de cierto tiempo se presenta una pigmentación como una banda gris presente de manera usual en el estroma adyacente al borde que avanza en la lesión.

El tratamiento es sintomático debido a que la causa no se conoce. La terapéutica consiste en el control de la inflamación por la administración oftálmica tópica de esteroides o la administración subconjuntival de preparaciones esteroidales de larga acción o larga duración.

### **QUERATITIS MICOTICA**

Esta afección se debe a hongos, como el aspergillus o el fusarium, que producen placas blancas en la córnea con una vascularización profunda y marcada. Es usual que se presenten como lesiones satélites en la córnea. La afección es refractaria a la quimioterapia antibacteriana normal y es usual que sea crónica. El tratamiento consiste de la administración tópica de anfotericina B, pimaracina o miconazole cada 4 horas por 2 días y luego 2 veces al día diariamente. El tratamiento es prolongado hasta seis semanas.<sup>13,15</sup>

### **QUERATITIS HERPETICA (GATOS)**

Esta afección que se observa en los gatos se caracteriza por la presencia de una descarga ceromucoide con conjuntivitis y vascularización superficial de la córnea.<sup>21</sup> En ocasiones existe un edema corneal de características medianas, es usual que existan úlceras superficiales en la córnea las cuales tienen un patrón ramificado característico; usual es que exista hallazgos suficiente en los cuales se basen los diagnósticos. De manera normal el tratamiento se rige a la aplicación tópica de medicamentos antivirales como la idoxuridina, utilizando una gota cada 4 horas por 2 días y después cuatro veces al día. El tratamiento se debe de continuar por hasta 14 días para permitir la formación de epitelio nuevo de la córnea. Cualquier exudado purulento que se encuentra presente indica infección bacteriana la cual debe ser controlada con la aplicación de antibióticos de amplio espectro además de la terapia antiviral.

### **ULCERACION DE LA CORNEA**

Existen una variedad de causas entre las que se incluyen bacterianas virales y micóticas que en conjunto con la distiquiasis<sup>4,18</sup> el cilio ectópico, el entropión, los cuerpos extraños, el trauma, etcétera. Pueden dar lugar a ulceraciones de la córnea.<sup>15</sup> Esta afección se caracteriza por la presencia de blefarospasmo, descargas anormales de líquidos oculares, conjuntivitis y opacidad corneal local. Es usual que se realice el diagnóstico después de un examen de los signos clínicos en la historia clínica, en conjunto con la aplicación de tintura de fluoresceína. Si existe la presencia de una úlcera entonces la tintura se retiene.

Una úlcera muy profunda no es usual que retenga la tintura; y representa un síntoma serio de ruptura potencial de la cornea. El tratamiento por lo general consiste en la aplicación tópica de un antibiótico de amplio espectro para controlar la posibilidad de una infección bacteriana. Se contraindican los corticosteroides en la mayoría de los casos debido a que pueden inhibir la cicatrización. El dolor se puede aliviar con la administración de medicamentos cicloplégicos (sulfato de atropina del 0.5 hasta 1%) en aplicación tópica si existe la presencia acompañante de una uveítis anterior. La cauterización química con fenol y la sustracción de los detritus epiteliales del borde de la úlcera pueden facilitar y estimular la cicatrización.

### **EDEMA CORNEAL ASOCIADO CON ADENOVIRUS CANINO TIPO I**

Esta afección conocida como ojo azul se observa en números reducidos en perros que se recuperan de hepatitis canina infecciosa. En muchos casos la cornea se presenta de color claro sin tratamiento pero en recuperación de larga duración y en casos severos pueden dar lugar a una keratopatía bullosa con pequeñas vesículas de líquido que aparecen en el epitelio corneal. De manera normal se instituye el tratamiento con el fin de controlar la uveítis anterior utilizando atropina y glucocorticoides. En ocasiones se desarrolla un glaucoma secundario de tal manera que se deben de discontinuar la aplicación de atropina y de esteroides. Pueden ser de utilidad la aplicación tópica de lagrimas artificiales en algunos casos con el fin de ayudar a la desaparición del edema corneal.<sup>1</sup>

### **UVEITIS ANTERIOR**

La causa de esta lesión es por lo general desconocida; casi cualquier lesión puede causar una inflamación uveal. Esta sección representa la afección del iris y del cuerpo ciliar (ciclitis) y es un sinónimo con iridociclitis.<sup>2,6,20</sup> Se caracteriza por síntomas de dolor, pérdida de la vista, fotofobia, inflamación, hinchamiento del iris, junto con la presencia de un material inflamatorio en el humor acuoso. Es usual que el tratamiento se dirija al control de la inflamación para disminuir el daño. En consecuencia los corticosteroides es usual que se administren ya sea en gotas o en inyección subconjuntival. Si también existe una ulceración corneal, en la cual los corticosteroides se contraindican, se deben utilizar medicamentos antiinflamatorios no esteroidales como la oxifenbutazona. El sulfato se puede aplicar en forma tópica en concentraciones de 1 o 2 % que se consideran de valor para controlar el dolor asociado con la iridociclitis y para evitar el desarrollo de sinequias y el glaucoma subsecuente. Es desafortunado que la atropina sea menos efectiva como agente midriático en el ojo inflamado de tal manera que su frecuencia de aplicación debe aumentarse de acuerdo a la severidad de la afección, el objetivo es mantener una pupila dilatada.

### **GLAUCOMA**

El tratamiento médico del glaucoma es en realidad solo apropiado para las fases tempranas y agudas del glaucoma. El glaucoma crónico debido al aumento de larga duración de la presión intraocular, con daño irreversible, no son susceptibles al tratamiento médico.<sup>21,22</sup>

El tratamiento utilizando medicamentos debe de iniciarse tan pronto como sea diagnosticado el glaucoma. El objetivo general de la terapia es abrir el ángulo de drenaje de la pupila utilizando agentes mióticos asimismo también para disminuir la producción de humor acuoso. El tratamiento consiste en una combinación de los siguientes procedimientos:

La aplicación de manitol intravenoso en solución al 20% una dosis de 2.5 ml administrado una sola vez. El agua debe de no administrarse en el caso de presentación de sed unas cuantas horas después de su administración.

La pilocarpina como agente colinérgico a una concentración del 2% se administra en forma tópica cada hora hasta que se constriña la pupila; después se aplica 3 veces al día.

Medicamentos anticolinesterásicos poderosos como el demecarium y el ecotiopato se pueden administrar en forma tópica en cantidades suficientes para producir constricción de la pupila.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden actuar para disminuir la formación de humor acuoso produciendo una acidosis localizada y se pueden administrar en la forma de acetazolamida intravenosa en frecuencias dosificadas de 50 mg una vez al día o acetazolamida a una dosis de 7 mg/kg por vía oral 3 veces al día. En forma alterna, se puede recomendar la diclorfenamida a una dosis de 2 a 5 mg por kilo por vía oral 3 veces al día. Se puede hacer necesario ajustar las dosis de manera individual para equilibrar

los efectos en la producción de secreción acuosa con los efectos secundarios de vómito y de un aumento en frecuencia respiratoria.

Los agentes bloqueadores autonómicos que incluyen antagonistas betas como el timolol y los antagonistas alfa como la timoxamina se pueden aplicar en forma tópica dos veces al día.

Una vez que el glaucoma agudo ha sido controlado en forma médica; entonces se puede establecer una terapia de larga duración con un estudio frecuente del animal. A pesar de esto y sin embargo, el control de larga duración del glaucoma es usual que no se logre de manera médica en los animales, en algunos casos se requiere de los procedimientos quirúrgicos.

### **DEGENERACION CENTRAL DE LA RETINA EN EL GATO**

Esta afección en el gato se produce como resultado de una deficiencia de taurina y se observa en gatos que se y alimentan con alimento para perros de baja calidad. Esta afección se caracteriza por cambios que se inician en el rea central como pequeños pero bien definidos aumentos en la granularidad y reflectividad y luego progresan hasta un área dorsal del disco óptico. La afección puede dar lugar a una degeneración retinal completa si la dieta permanece sin cambio. Una dieta rica en taurina que incluye pescado puede mantener o parar por completo la progresión de la enfermedad pero puede no corregir la condición ya existente.<sup>24</sup>

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Albert DM, Lahav M, Carmichael L, et al: Canine herpes-induced retinal dysplasia and associated ocular anomalies, Invest Ophthalmol 15:267-278, 1976.
2. Albert DM, Shaddock, SJ, Craft JL, et al: Feline uveal melanoma model induced with feline sarcoma virus. Invest Ophthalmol 20:606-624, 1981.
3. Aguirre GD, Rubin LF, Harvey CE: Keratoconjunctivitis sicca in dogs. J Am Vet Med Assoc 158: 1566, 1971.
4. Bellhorn RW: Variation of canine distichiasis. J Am Vet Med Assoc 157:342, 1970.
5. Bistner SI, Roberts SR, Anderson RP: Conjunctival bacteria: clinical appearances can be deceiving. Mod Vet Pract 50:47, 1969.
6. Bistner SI, Aguirre G, Shivley JN: Hereditary corneal dystrophy in the Manx cat: A preliminary report Invest Ophthalmol Vis Sci 15: 15,1976.
7. Brightman AH, Vestre WA, Helper LC, Godshalk CP: Chronic eosinophilic keratitis in the cat. Feline Pract 9: 21, 1979.
8. Campbell LH, Fox JG, Snyder SB: Ocular bacteria and mycoplasma of the clinically normal cat. Feline Pract 3:10-12,1973.
9. Collier E: The lens, p 277. In Moses R a (ed): Adler's Physiology of the Eye. CV Mosby, St. Louis, 1981
10. D'Amico D, Caspers-Velu L, Libert J, et al: Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am J. Ophthalmol 100:264-275, 1985.
11. Fischer CA: Retinal and retinochoroidal lesions in early neuropathic canine distemper, J Am Vet. Med Assoc 158:740-752, 1971.
12. Foster RK, Abbott RL, Gelender H: Management on infectious endophthalmitis. Ophthalmology 87: 313-319, 1980.
13. Havener WH: Ocular Pharmacology, ed 3. St. Louis, CV Mosby Co. 1974.
14. Fox J, Galus C: Salmonella associated conjunctivitis in a cat. J Am Vet Med Assoc 171:845-847, 1977.
15. Grayson M: Diseases of the Cornea. 2nd Ed. CV Mosby, St. Louis, 1983.

16. Gwin RM, Gelatt KN, Peiffer RL Jr.: Ophthalmic nodular fasciitis in the dog. *J. Am Vet Med Assoc* 170: 611, 1977
17. Kaswan RL, Martin CL, Chapman WL: Keratoconjunctivitis sicca: histopathologic study of noctitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *Am J Vet Res* 45:112, 1984.
18. Lawson DD: Canine distichiasis. *J Sm Anim Pract* 14:469, 1973.
19. Lavach JD, Thrall MA, Benjamin MM, et al: Cytology of normal and inflamed conjunctivas in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 170:722-727, 1977.
20. Lubin JR, Albert DM, Essex M, et al: Experimental anterior uveitis after subcutaneous injection of feline sarcoma virus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:1055-1062, 1983.
21. Mc Guire, B.H. chapter 20 Eye care En: *Small Animal Physical Diagnosis and Clinical Procedures*. p.151-153 Eds. Mc Curnin, D.M. y Poffenbarger, E.M., W.B. Saunders (1991)
22. Moore, C.P. *Diseases of the Eye*. Section 14. *Current Veterinary Therapy*. Food Animal Practice Ed. Howard, J.L, p.819-847 W. B. Saunders Co (1986).
23. Morgan RV, Bachrach A: Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. *J. Am Vet Med. Assoc* 180:432, 1982.
24. Percy D, Scott F, Albert D: Retinal dysplasia due to feline panleukopenia virus infection. *J Am Vet. Med Assoc* 167:935-937, 1975.
25. Peyman GA, Carroll CP, Raichand M: Prevention and management of traumatic endophthalmitis *Ophthalmology* 87:320-324, 1980.
26. Shewen PE, Povey RC, Wilson MR: Feline chlamydia I infection *Can. Vet J* 19:289-292, 1978.
27. Slatter DH: Keratoconjunctivitis sicca in the dog produced by oral phenazopyridine hydrochloride. *J. Sm Anim Pract* 14:749-1973.
28. Talamo J, D'Amico D, Kenyon K: Intravitreal amikacin in the treatment of bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 104:1483-1485, 1986.

## **CAP 21. PROMOTORES DE CRECIMIENTO**

### **DEFINICIÓN DE CONCEPTOS**

Subterapéutico frente a subinhibidor

Subterapéutico no es sinónimo de subinhibidor. Un subterapéutico

La dosis de un antibiótico es una cantidad que generalmente se administra para mejora del rendimiento y es menor que la cantidad utilizada para tratar la enfermedad (dosis terapéutica).

Subterapéutico se define por el efecto de un antibiótico en el animal.

Por el contrario, un subinhibidor la dosis de antibiótico es menor que la concentración inhibitoria mínima, que se define como la concentración necesaria para la inhibición de crecimiento bacteriano en condiciones in vitro específicas prescritas por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico. Subinhibitorio se define por el efecto de un antibiótico sobre las bacterias.

Reducción de patógenos animales versus reducción de patógenos humanos entre bacterias comensales animales Reducir la prevalencia de patógenos en la microbiota intestinal animal puede significar dos cosas: inhibir los patógenos potenciales del animal e inhibir posibles patógenos transmitidos por los alimentos que habitan intestino de animal. Lo primero, pero no lo último, se considera cuando discutir alternativas a los antibióticos porque los patógenos transmitidos por los alimentos no son el objetivo de los antibióticos administrados a los animales.

Promoción del crecimiento versus tratamiento, prevención y control de enfermedades Los promotores de crecimiento antimicrobianos son compuestos antibacterianos que se añaden al alimento para animales o al agua en cantidades subterapéuticas para períodos de tiempo prolongados para mejorar el rendimiento de producción de animales agrícolas medidos por una mayor eficiencia alimentaria (relación de la entrada de alimento a la ganancia de peso). Este uso de antibióticos para el crecimiento. la promoción está prohibida en la Unión Europea y la FDA de EE. UU. restricciones propuestas. Los animales son susceptibles a enfermedades bacterianas, sin embargo, y por tanto, dosis terapéuticas de antibióticos durante Los plazos para tratar y controlar enfermedades bacterianas específicas son garantizado y permitido.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define que al “agente promotor del crecimiento” como “aquella sustancia distinta de los nutrientes de la ración que aumentan el ritmo de crecimiento y mejoran el índice de conversión de los animales sanos y correctamente alimentados”.

Actualmente las premisas mínimas exigidas a un promotor del crecimiento<sup>19</sup> incluyen las siguientes características:

1. No resultar tóxico ni dañino para los animales tratados o el consumidor final de los productos derivados.
2. No crear ningún tipo de resistencia bacteriana o farmacológica.
3. No tener efectos residuales ni acumulativos en tejidos orgánicos.
4. No tener repercusión negativa sobre la digestión, la absorción de nutrientes o su utilización.
5. No alterar o dañar la estructura gastroentérica ni afectar negativamente a las vellosidades intestinales.
6. Incrementar la ganancia de peso o la eficiencia productiva de los animales tratados.

Los beneficios del uso de los antimicrobianos como promotores de crecimiento están directamente relacionados con la intensificación productiva <http://dx.doi.org/10.19137/cienvet-20171914>

En función de nuestra responsabilidad como MVZs y con el objetivo de *Hygia pecoris, salus populi* (La salud del ganado, la salud del pueblo) (Un mundo una salud), aunque estando de acuerdo con M. Enserink (Science 2017): las barreras entre enfermedades animales y humanas son ficticias.

Casi dos tercios del total de las enfermedades transmisibles humanas son zoonóticas (61%), es decir, adquiridas a partir de un animal vertebrado. Y, además, aproximadamente tres de cada cuatro (77%) enfermedades emergentes humanas son también zoonosis.

Conviene no olvidar por último que las zoonosis alimentarias son las que reciben más atención, y que son la razón de ser de muchos de los contenidos y actividades de la seguridad alimentaria. Salmonelosis, encefalopatías espongiiformes, triquinelosis, son nombres que todos asociamos a alimentos de origen animal. En distinta medida y por distintos mecanismos de transmisión, los animales actúan como reservorios o vectores de enfermedades para la especie humana y comparten muchas de ellas.

La administración de PC, que había sido defendida y respetada por todos los sectores, empieza a entrar en conflicto con los principios de protección de la salud pública, principalmente a ojos de la sociedad de consumo. Y como, a raíz de la prohibición se empieza a percibir que existen escondidos unos intereses mercantiles o económicos, que, infravaloran la prohibición y llevan a la aparición de prácticas fraudulentas; hechos que desvirtúan y devalúan la integridad de la profesión veterinaria.

Los promotores de crecimiento (PC) se han utilizado en la agricultura y en la producción animal desde los años 40, iniciando con reportes de eficiencia en la avicultura y en la porcicultura. El término PC describe cualquier fármaco que aniquila o inhibe a las poblaciones bacterianas, y como PC son administradas en cantidades sub-terapéuticas.

El uso de los antibióticos como promotores de crecimiento en la producción animal está bien documentada, esta información reporta que la absorción de estos es muy deficiente, lo que quiere decir que del 70 al 90% es excretada al medio ambiente sin sufrir metabolismo alguno. La presencia de estos PC en las heces y orina de los animales medicados, se hace presente en el agua de desecho, en las plantas de tratamiento de aguas, contaminando entonces el agua, los sedimentos y las tierras.

Entre algunos PC se pueden mencionar los siguientes:

Salinomicina sódica (Salocin): para lechones y cerdos

Avilamicina: para lechones, cerdos de engorde

Flavofosfolipol (flavomicina): para gallinas ponedoras, pavos, lechones, cerdos, terneros, ganado de engorde

Monensina de sodio: para bovino de engorde

La preocupación mundial sobre la preservación del medio ambiente, ha externado fuertes controversias con relación al uso de antibióticos como PC en los animales productivos. Estos fármacos administrados en dosis bajas en el alimento de los animales productivos mejoran la calidad del producto con un menor porcentaje de grasa y con alto contenido proteico en la carne. Además el uso de los PC controlan patógenos zoonóticos como la *Salmonella*, *Camphylobacter*, *Escherichia coli* y enterococos.

El uso de antibióticos como PC, obliga a las bacterias a establecer cambios selectivos para resistir el efecto de los antibióticos, lo que se transmite a germen productores de enfermedad en el humano, factor que resalta la importancia del buen uso de los antibióticos como PC.

La National office of Animal Health ((NOAH) establece que los PC son utilizados para “ayudar a los animales en crecimiento a digerir sus alimentos con mas eficiencia, en su beneficio y para que se desarrollen en individuos fuertes y saludables”.

A pesar de que los mecanismos del efecto de los PC no está bien definido, se considera que los antibióticos suprimen poblaciones sensibles de bacterias presentes en los intestinos.



El autor en su experiencia (como residente en la Real Facultad de Medicina Veterinaria de la Real Universidad de Copenhagen), considera que los animales Gnotobióticos (obtenidos por cesarea y mantenidos en condiciones estériles) son un ejemplo, debido a que la ausencia de bacterias en su microbiota GI les permite crecer favorablemente y con más eficiencia.

El autor postula que los animales productivos pierden mucha energía al usar sus recursos para controlar las bacterias "normales" de su microbiota intestinal, y la administración de PC puede permitir disminuir este gasto energético conteniéndolas y orientar la energía hacia el aprovechamiento más eficiente de alimento.

En cerdos y aves de corral los antibióticos promotores del crecimiento actúan en los intestinos, mientras que en rumiantes actúan principalmente en el rumen.

Recordemos que las células del sistema inmune responsables de los mecanismos de defensa contra patógenos se concentran en su gran mayoría en las estructuras linfáticas, localizadas en la lámina propia del tracto gastrointestinal

En la actualidad existe mucha controversia sobre el uso de PC, debido a que un uso desmedido por ganaderos inmorales y vendedores agropecuarios puede causar que muchas de las poblaciones bacterianas utilicen los niveles de fármacos en dosis sub terapéuticas para desarrollar resistencia, pero obvio es que existen excepciones como el caso de los *Streptococcus piogenes* que todavía son susceptibles a la penicilina, situaciones raras. Pero el uso de antibióticos como PC se refleja en la producción de bacterias resistentes a antibióticos usados para el control de infecciones en los hospitales, entre estos se puede mencionar a la meticilina, hacia la cual los *Staphylococcus aureus* (MRSA) han desarrollado resistencia.

Entre los antibióticos que muchos PC mal usados provocan resistencia de antibióticos como: eritromicina, clindamicina, tetraciclina y muchos aminoglicosidos.

A nivel mundial existen prohibiciones en su uso en algunos países, mientras que en otros existen posibilidades para usarlos. En Suecia no se usan los PC, en USA se usan muchos, incluyendo los que tienen importancia médica. Sobre todo en porcinos en los cuales se usan los beta lactámicos, la bacitracina, flavosfosfolipol, pleuromutilinas, quinoxalinas, virginiamicina y arsenicales. En bovinos se usa el flavosfosfolipol, virginiamicina, monensina; que también se usan en aves con arsenicales. El instituto de salud animal de America (AHI) calcula que la prohibición del uso de PC, requeriría de añadir 452 millones de gallinas, 23 millones más de bovinos y 12 millones más de porcinos, para lograr los niveles productivos actuales usando PC. En USA se aprobó la tilvalosina tartrato, macrólido aplicado a aves y cerdos

En Australia se usan arsenicales, favosfosfolipol, kitasamicina, olaquinox, vitginiamicina y tilosina en porcinos. En avicultura usan arsenicales, flavofosfolipol, bacitracina y vitginiamicina. En bovinos usan los ionoforos lasalocid, monensina, naracina y salinomicina, además de flavosfosfolipol y oleandomicina.

En la unión europea el uso de PC es limitado, en porcinos y aves se usa avilamicina; en bovinos y porcinos, monensina y salinomicina. El flavofosfolipol se usa en animales productivos en crianza extensiva como bovinos, porcinos, aves y conejos. A partir del primero de enero del año 2006 la Comisión Europea prohibió el uso como APCs de la avilamicina, bambermicina, monensina y salinomicina

En Alemania los antibacterianos más utilizados en tratamientos terapéuticos y subterapéuticos en la industria pecuaria son: betalactámicos (penicilinas naturales y semisintéticas: amoxicilina, ampicilina, benzilpenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, piperacilina, fenoximetilcilina), macrólidos (azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, roxithromicina, tilosina, vancomicina), sulfonamidas (sulfadimidina, sulfamethoxazole), trimetoprim, fluorquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), tetraciclinas (clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina, tetraciclina), y el antibacteriano Poliéter (monensina); los antibacterianos que se encuentran subrayados son utilizados principalmente como medida terapéutica y subterapéutica en la industria bovina y porcícola

## BACTERIAS CON IMPORTANCIA RELACIONADAS CON PCs

El ***Camfilobacter Jejenum y coli*** son los más ligados a infección bacteriana por consumo de alimentos contaminados, sobre todo en países en desarrollo, los síntomas de infección son muy parecidos a los producidos por Salmonela.

***Escherichia coli***, cuando presente en el intestino tienen un rol simbiótico no patógeno, tanto en el hombre como en los animales, pero se son causas frecuentes de infecciones en humanos, en los cuales producen infecciones del tracto urinario, diarrea (diarrea del viajero, venganza de Moctezuma) pero puede atacar cualquier parte del organismo. La cepa más patógena es la E. Coli 0157, productora de Vero toxinas, que puede producir colitis hemorrágica, que puede progresar hasta un síndrome hemolítico urémico. Esta cepa se ha observado presente en el tracto gastrointestinal de bovinos y posible presente en otras especies, lo que puede ser una respuesta del germen para producir resistencia cuando los animales son medicados con PC

Los enterococos (Gram negativos) como el ***E. Fecales y faecium***, que pueden causar enfermedad y muerte en pacientes muy enfermos a nivel hospitalario en humanos.

En el caso de la Avoparcina que se usa como PC, sus análogos la vancomicina y la teicoplanina, lo que por resistencia cruzada pueden ser un peligro para la población humana.

Obvio es que el mal uso de PC, sobre todo en venta directa, sin supervisión veterinaria calificada, causará la generación de cepas resistentes de todas aquellas bacterias "normales" que por presión de los PC se vuelven patógenas.

#### LA REPERCUSIÓN ZOOTÉCNICA DE LOS ADITIVOS ANTIBIÓTICOS

Cuando se adicionan dosis mínimas de antibióticos en los piensos animales para mejorar el rendimiento zootécnico serán útiles solo cuando:

Cuando la cantidad de antibiótico administrado aumenta la velocidad de crecimiento y su rendimiento mejora en un 3 a 7%.

Los fármacos antibióticos mejoran la eficacia de la asimilación de los alimentos y los % de consumo de los mismos es de -3 a -9%

Lo anterior documentado siguiendo el método científico, con la comparación con grupos controles. Y que al estudiar los resultados productivos estos sean beneficiosos desde el punto de vista costo/producción.

#### COMO PRODUCEN SU EFECTO LOS ANTIBIÓTICOS COMO PCs EN MONOGÁSTRICOS

Los trabajos experimentales relacionados con este tema son antiguos, pero es innegable que los PC intervienen en el equilibrio de la microbiota intestinal. Cuando el antibiótico mantiene sus propiedades como tal, sus posibilidades de funcionar como PC son muy relativas.

Los PC antibióticos en cierta manera reducen algunos efectos nutricionales indeseables de la flora ruminal.

#### PUNTOS A FAVOR DE LA ACCIÓN DE LA MICROBIOTA DEL GI

Un antibiótico modificado no conserva su actividad de PC.

Los antibióticos no mejoran la velocidad de crecimiento de los animales axénicos ("Germ Free" o "Axénicos", los cuales son derivados por histerotomía (cesárea) o histerectomía aséptica, criados y mantenidos en un aislador mediante técnicas "Gnotobióticas", SPAFAS).

Los antibióticos son más eficaces en condiciones higiénicas inadecuadas, el crecimiento de los pollos es mejor en una nave muy limpia que en una nave sucia (caliente). Es posible que la depresión del crecimiento se debe a un factor microbiano transferible, pero no identificado. La administración de antibióticos en dosis baja restaura el crecimiento óptimo de los pollos de la caseta sucia, o el de gallinas a las que se les añadió gallinaza caliente de otras gallinas. En otras especies no existen estudios similares, pero también se ha demostrado en lechones que el antibiótico ayuda a compensar el efecto antiproduktivo de una galpon, caseta o cama sucia, o por falta de espacio limpios.

#### EFECTO DE LOS ADITIVOS PC ANTIBIÓTICOS SOBRE LA MICROFLORA

De manera general, no se observan cambios en la composición de la flora de los animales tratados. En algunos estudios se ha demostrado que los animales suplementados con antibióticos albergaron menos lactobacilos en su flora, lo que es difícil de interpretar en términos del efecto sobre el animal. Por otro lado, ya sea *in vitro* o *in vivo*, los antibióticos en dosis bajas inhiben fuertemente el catabolismo de urea y aminoácidos por bacterias. Liberación de ureasas bacterianas en el intestino de amoníaco, tóxico para las células de la mucosa, y para el cuerpo. El hígado desintoxica el amoníaco al sintetizar urea. Este ciclo es caro en energía. *In vitro* e *in vivo* los antibióticos en dosis bajas inhiben las ureasas bacterianas, y por lo tanto, el catabolismo de la urea (no hay ureasa en mamíferos).

Los antibióticos en dosis bajas también inhiben el catabolismo de aminoácidos por bacterias. Hemos podido demostrar, en cepas puras o en microflora complejas del ciego de cerdo, solo dosis bajas de los antibióticos inhibieron las deaminasas y descarboxilasas bacterianas. Los antibióticos más efectivos para inhibir el catabolismo de la arginina por el contenido cecal del cerdo, también fueron los más efectivos en el desempeño zootécnico porcino. Resultados reproducidos y ampliados *in vivo*, en el yeyuno o el ciego de cerdos anestesiados. Finalmente, los antibióticos en dosis bajas también pueden inhibir la fermentación de carbohidratos en el intestino, en particular la producción de ácido láctico a partir de glucosa. Pueden alterar el metabolismo de las sales biliares.

**CONSECUENCIAS PARA LOS ANIMALES DE LOS EFECTOS EN FLORA**  
Los antibióticos pueden inhibir el catabolismo de urea y aminoácidos. Esto tiene consecuencias beneficiosas para el animal. Los antibióticos aumentan la disponibilidad de nutrientes y energía para el animal. Este efecto es particularmente claro para los aminoácidos, y resulta en una mejor retención de nitrógeno.

Los antibióticos disminuyen la concentración de moléculas tóxicas, como amoníaco o aminas, en el intestino. En consecuencia, la concentración del amoníaco también disminuye en la sangre. Conduciendo a ahorros de energía, porque el hígado recibe menos amoníaco para desintoxicar, en forma de urea.

Reducir las concentraciones de amoníaco intestinal y las aminas disminuye la velocidad de regeneración de el epitelio intestinal. Ahorrando los nutrientes necesarios para la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos de la membrana celular eliminados en la luz intestinal.

Se reporta también que la absorción de los nutrientes mejoran en los animales que reciben antibióticos. Podría ser por el aumento del área de absorción intestinal, la disminución del grosor de la mucosa, y la disminución de la velocidad del tránsito digestivo. Los cambios en espesor y superficie provendrían de la disminución de la proliferación de la mucosa. El tránsito digestivo es más lento y estaría vinculado a la disminución de la concentración de ácido láctico en el contenido intestinal.

## EFFECTO PREVENTIVO Y / O TERAPÉUTICO DE ADITIVOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son más eficaces en producciones intensivas, donde los animales sufren una mala higiene, los antibióticos probablemente funcionan también suprimiendo ciertas bacterias patógenas en los intestinos de los animales. Estas bacterias no causan enfermedad sino simplemente producen una velocidad más lenta del contenido intestinal, demostrado en pollos; observándose que *Streptococcus faecium* causa una disminución transitoria del tránsito intestinal, revertido por suplementos de penicilina. Siendo posible la intervención de un virus. Los aditivos antibióticos también pueden controlar patologías intestinales, incluso a las bajas dosis utilizadas (20-60 ppm). Por tanto, la enteritis necrosante en aves de corral debida a *Clostridium perfringens* es suprimido por penicilina en dosis baja, y por avoparcina, avilamicina y monensina. *C. perfringens* tipo A también causa diarrea que deprime el crecimiento de los lechones. Un alimento suplementado con 30 ppm de salinomina previene esta diarrea. Finalmente, el uso de aditivos antibióticos previene en la disentería porcina debida a *Serpulina hyodysenteriae*.

## MECANISMO DEL EFECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS ENTRE

POLIGASTROS (1) En el ganado, ciertos antibióticos guían las fermentaciones de la flora ruminal a la producción de ácido propiónico, en detrimento del ácido acético [15]. El ácido propiónico promueve el anabolismo de proteínas y la deposición de muscular. Además, el uso de ácidos grasos volátiles es no despreciable también en monogástrico [42]. (2) Además, la metanogénesis es inhibida por algunos antibióticos, que ahorran energía metabolizable [15]. (3) Como en monogástricos, aditivos antibióticos puede en poligástricos inhibir ciertas actividades microflora tóxica y reducir la proliferación celular en el intestino [39]. (4) Finalmente, el efecto coccidiostático de los ionóforos reduce la presión del parásito (monensina, avilamicina, salinomina).

## MECANISMOS INDEPENDIENTES DE LA MICROFLORA

Algunos antibióticos inducen en animales cambios hormonales: este efecto parece limitarse a las quinoxalinas, especialmente olaquinox que puede disminuir la producción de aldosterona. En ratas, la tilosina actúa sobre el eje gonado-pituitaria. Estos efectos hormonales podrían por lo tanto, posiblemente promover el aumento de peso en los animales, a expensas de la actividad motora o reproductiva.

Los animales suplementados con antibióticos parecen beneficiarse al mejorar la inmunidad intestinal (en los tejidos linfoides asociados con el intestino, GALT), es probable por cambios inducidos en la microflora.

Ciertos antibióticos aumentan la actividad de las enzimas en el sistema digestivo, lo que promovería la digestión de carbohidratos y proteínas Biblio en D.. E.

ANTIBIÓTICOS USADOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO (PC)  
JORGE ENRIQUE ESCOBAR PARRA. TESIS 2017 C.I. 1804208070

Promotores del crecimiento: clasificación Haciendo un recorrido histórico de la producción ganadera de los últimos cien años se encuentra una amplia variedad de técnicas y productos que se catalogan como “promotores del crecimiento” y que han sido utilizados como estimulantes del desarrollo corporal y reproductivo de los animales principalmente en las últimas décadas del siglo XX; estas son las sustancias en las cuales nos vamos a centrar. Durante todas las épocas previas se pueden encontrar referencias a otras sustancias, preparados e ingredientes naturales, o incluso, diferentes estrategias de manejo pecuario que perseguían el mismo fin pero que no pueden incluirse en la categoría de “promotores del crecimiento”. Con esta clasificación se trata de mostrar una amplia recopilación de todas las sustancias y métodos que, incluyendo las medidas actualmente permitidas, se pueden clasificar en cinco importantes grupos. A) Modificadores metabólicos o productos farmacológicos “promotores tradicionales” (Council for Agricultural Science and Technology [CAST], 2005, US.30)

- a) Agentes  $\beta$ -agonistas.
- b) Hormonas.
  - a. Hormona del crecimiento y péptidos afines.
  - b. Hormonas sexuales.
  - c. Otras sustancias de naturaleza hormonal.
- c) Agentes tireostáticos o antitiroideos.
- d) Antibióticos.
- e) Otros agentes o sustancias activas de naturaleza farmacológica.
- f) Cócteles farmacológicos (diferentes mezclas de sustancias farmacológicas).
- B) Modificadores inmunológicos
  - g) Inmunización contra las membranas de las células grasas.
  - h) Inmunización contra factores hipotalámicos liberadores de gonadotropinas.
  - i) Materias primas ricas en inmunoglobulinas.
- C) Modificadores digestivos o sustancias de origen natural j) Ácidos.
- k) Prebióticos.
- l) Probióticos.
- m) Enzimas.
- n) Extractos fitogénicos.
- o) Nutraceuticos (macrominerales, vitaminas, oligosacáridos, aminoácidos, etc.).
- p) Otras sustancias naturales.
- D) Otros20.
  - q) Hepatoprotectores.
  - r) Sustancias tampón.
  - s) Emulsionantes.
  - t) Donantes del grupo metil.
  - u) Anticatalasas.

Los productos incluidos en los dos últimos grupos (C y D) pueden suministrarse directamente o vehiculados (por ejemplo tras someterse a prácticas de encapsulación).

Estos procesos facilitan su asimilación y aprovechamiento y, aunque no se incluyen

en esta clasificación, en el apartado de nuevas alternativas se dedicarán unos párrafos

a técnicas como ésta por su relevancia.

E) Técnicas de higiene y manejo (Committee on Drug Use in Food Animals, 1999, p 201).

v) Pautas de higiene en la explotación y de bienestar animal

w) Modificación del fotoperiodo

x) Técnicas de mejora reproductiva

y) Otras técnicas (por ejemplo la castración).

#### DEFINICIONES RELACIONADAS CON PCs

Anabolizante. Definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la sustancia capaz de mejorar el balance nitrogenado de los animales por un aumento de la biosíntesis proteica a expensas de la disminución de los procesos de catabolismo

Agentes  $\beta$ -agonistas, agonistas  $\beta$  adrenérgicos o agentes de reparto.

Productos farmacológicos de síntesis cuya estructura química, similar a la Epinefrina que les confiere propiedades terapéuticas y anabolizantes al poder unirse a los receptores adrenérgicos ( $\alpha$  o  $\beta$ ) de las células efectoras y desencadenar una serie de reacciones intracelulares iguales a las provocadas por el neurotransmisor.

Los efectos sobre el metabolismo son variados debido a que actúan:

- Favoreciendo la glucogenólisis, al activar la fosfatasa hepática y estimular la degradación de glucógeno a glucosa y ésta a ácido láctico.

- Estimulando la lipólisis y el metabolismo de los triglicéridos.

- Incrementando la retención de nitrógeno, favoreciéndose así la síntesis proteica, principalmente mediante la hipertrofia de las fibras musculares y aumentando notablemente la ganancia de peso y los índices de conversión.

Asociadas a estas propiedades también se refieren múltiples actividades fisiológicas que permiten su uso con fines terapéuticos:

- Son broncodilatadores, lo que les confiere propiedades adecuadas para el tratamiento del asma y otras patologías obstructivas del tracto respiratorio.

- Son vasodilatadores y favorecen la taquicardia, por ello resultan muy útiles para el tratamiento de determinados procesos de cardiopatía.

- Son relajantes del músculo liso, lo que permite que sean adecuados para ser administrados como facilitadores del parto.

- Actúan como coadyuvantes en tratamientos de caquexia, diabetes o atrofia muscular al tener efectos anabolizantes.

La administración de estas sustancias puede realizarse por inyección intramuscular o como implantes subcutáneos de liberación lenta para tratamientos individuales

. Si se busca un efecto promotor, se pueden suministrar adicionados al pienso obteniéndose muy buena absorción (principalmente en el caso del clenbuterol).

Actualmente estas sustancias tienen restringido el uso en ganadería para ser administradas únicamente como agentes terapéuticos, limitándose a dos de sus propiedades farmacológicas (capacidad broncodilatadora y propiedades tocolíticas), solo en determinadas especies animales y siempre bajo prescripción y control facultativo. Los usos permitidos casi siempre se restringen a tratamientos de patologías bronconeumónicas en équidos y para evitar complicaciones obstétricas durante el parto en bóvidos.

La aparición de los primeros anabolizantes resultó muy rentable para los ganaderos debido a que, sin modificar prácticamente sus costes de producción, observaban incrementos en el rendimiento cárnico de aproximadamente un 15% en ganado vacuno, aunque las propiedades promotoras también son evidentes en el resto de las especies pecuarias

El suministro de estas sustancias, a su vez, da lugar a canales mejor conformadas y con un contenido graso un 18 % menor de lo habitual. El valor adquirido por las carnes de los animales tratados y la hipertrofia muscular de algunas piezas cárnicas es tan evidente que su precio en el mercado se ve incrementado hasta un 35% más del que se obtendría por esa misma pieza cárnica si ese animal no hubiese sido tratado.

Estos productos, han sido utilizados en promoción del crecimiento en la UE desde los años setenta, hasta finales de los años ochenta del pasado siglo e incluyen una amplia lista de sustancias como el clenbuterol, el cimaterol, el salbutamol, la ractopamina.

Su efecto estimulante del crecimiento va asociado al depósito de materia proteica en las partes más apreciadas por los consumidores, dando lugar a carnes magras. Este es el hecho que convirtió a estos productos en la alternativa más interesante para incrementar los beneficios de los ganaderos en los años setenta y la situación por la que se detectó un incremento en la aparición de gran cantidad de derivados sintéticos con propiedades adrenérgico- miméticas en pocos años.

Los nuevos productos que se comenzaron a utilizar en la década de 1980 son el fenoterol, el prenalterol, la terbutalina, el albuterol, el mabuterol, la dobutamina o el L-640.033 y el L-644.969 La mayoría de estos  $\beta$ - agonistas se clasifican como productos con actividad sobre los receptores tipo  $\beta$ -2, lo que garantizaba una mejor respuesta productiva.

Además, las estructuras químicas y las propiedades farmacológicas son muy similares pero, presentan la ventaja de que la simple modificación en el laboratorio de un radical implica que la detección del preparado, por los métodos habituales o permitidos por la legislación, sea complicada o imposible. Este hecho convirtió al fraude en una práctica común en la década de los años noventa.

Los estudios científicos de los años 1980, sumados a las intoxicaciones acaecidas en varios países comunitarios evidenciaron una serie de efectos negativos que repercutían directamente sobre la calidad de los productos cárnicos (carnes oscuras, duras y con mayor contenido hídrico), con efectos



patológicos para el animal tratado y entrañando un gran problema de salud pública por la presencia de residuos indeseables en tejidos diana.

Actualmente, como se explicará en otros apartados (desde la publicación de la Directiva 1996/2231) su uso con fines productivos continúa estando prohibido en todo el territorio de la UE.

Hormonas. El término “hormona” (etimológicamente “yo excito”) fue utilizado por primera vez en 1902 por Starling y Baylis para denominar al producto fisiológico elaborado por células especializadas, cuya función orgánica es llevar a través del torrente sanguíneo señales concretas a células efectoras para ejercer diferentes acciones específicas y sistémicas.

Su definición no ha sufrido prácticamente modificaciones desde que se conocen las hormonas. Son “mensajeros químicos secretados a la sangre o al líquido extracelular por una célula, viéndose afectado el funcionamiento de otras células o incluso la propia célula que la ha sintetizado”.

Los mecanismos y cascadas de acción endocrina se consideran conjuntos de reacciones realmente complejos, que regulan muchas de las funciones fisiológicas básicas, pudiendo clasificarse estas actividades en cinco grupos principales

- Coordinación e integración de las acciones relacionadas con el crecimiento.
- Regulación de las funciones reproductivas y de lactación.
- Mantenimiento de la homeostasis de líquidos tisulares.
- Regulación del metabolismo y el aporte de nutrientes.
- Acciones de respuesta ante situaciones de peligro o metabolismo del estrés.

Considerando la función que nos interesa, el crecimiento, hay que destacar que

existen hormonas implicadas directa o indirectamente en esta actividad y que podrían clasificarse en tres grupos diferentes (la hormona del crecimiento y péptidos afines, las hormonas sexuales y otros agentes hormonales):

- Hormona del crecimiento y péptidos afines.

La hormona del crecimiento (GH) es un compuesto proteico de cadena sencilla, sintetizado naturalmente por la glándula hipófisis. Su síntesis y secreción por la adenohipófisis es pulsátil y se produce tras recibir el estímulo de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), sustancia que a su vez es secretada directamente por el hipotálamo.

Es el principal compuesto que actúa en la cascada de reacciones metabólicas relacionadas con el crecimiento somático, entendido éste como el proceso de desarrollo del esqueleto y la síntesis proteica pero también implicado en el crecimiento visceral y el control metabólico; todo ello mediante la producción de factores de crecimiento, similares a la insulina, sintetizados por el hígado (IGF tipo I y IGF tipo II). Sus funciones implican acciones directas sobre el crecimiento lineal del tejido óseo, vísceras y tejidos blandos. Por este hecho, puramente anabólico, se convirtió en uno de los productos hormonales que pretendían ser claves en la producción pecuaria. Sin embargo, no se considera una sustancia promotora totalmente efectiva debido a las importantes interacciones con otros compuestos orgánicos como la somatocrina y las somatomedinas. Aparte, su mecanismo de acción es

realmente complejo, de modo que la acción promotora (principalmente en vacuno de carne) es variable, discreta y de difícil interpretación por esta circunstancia solo ha tenido éxito en vacuno dedicado a producción láctea. Dentro de este grupo también se incluyen los péptidos afines, sustancias como la somatostatina, la somatocrina y la somatomedina que, de modo paralelo a la hormona del crecimiento también se utilizaron como agentes promotores ya que participan en toda la cascada de reacciones metabólicas del crecimiento pero, sus efectos son difusos y muy variables hecho que determinó su corta vida en el mercado para estos fines.

## FARMACOS USADOS COMO PCs

### **Enramicina (Enradin-F80)**

Es un promotor de crecimiento elaborado con un antibacteriano polipeptídico que demuestra una potente actividad contra bacterias gram positivas, cuya dosis de inclusión es de 90 g/ Ton. Gracias a su alto peso molecular, no se absorbe en el intestino y permanece en la luz del intestino donde inhibe las bacterias patógenas y favorece el crecimiento de una microflora intestinal balanceada, inhibe principalmente el crecimiento de *C. perfringens*. Lo que nos asegura la salud intestinal y el uso máximo de nutrientes en el intestino. Esto se traduce en una mejor digestión y absorción con menor contenido de agua en las heces y en una mejor conversión del alimento.

#### **- Ventajas:**

- Excelente efecto en la promoción del crecimiento y conversión alimenticia.
- Marcado efecto antibacteriano, principalmente contra bacterias gram positivas, en condiciones aeróbicas y anaeróbicas.
- Excelente actividad contra *Clostridium perfringens*, responsable de la enteritis necrótica en cerdos y aves.

- Inhibe a los organismos productores de amoníaco.

Hormonas sexuales.

La síntesis de hormonas sexuales sigue la cascada fisiológica hipotálamo – hipófisis – gónada. El hipotálamo secreta la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), que a su vez estimula a la glándula hipófisis para la producción de la FSH (hormona foliculo estimulante) y la LH (hormona luteinizante); sustancias que una vez secretadas viajan por el torrente sanguíneo para ejercer sus funciones en las células efectoras presentes en las gónadas.

Todas ellas son hormonas relacionadas de diferente modo con la actividad reproductora y, por tanto, participan en la cascada metabólica implicada en el desarrollo puberal, la maduración del individuo y su consecuente crecimiento somático

• **Virginiamicina, (Stafac 10)**

Norden et al. (1991), asegura que es un compuesto natural formado de 2 peptídeos llamados Factor M1 y Factor St que poseen un efecto sinérgico y su mayor actividad se presenta en una relación 4:1; ambos factores son secretados por el mismo microorganismo *Streptomyces virginiae*.

El Factor M es una lactona macrocíclica con dobles ligaduras muy activa frente a *Micrococcus aureus*. El Factor S presenta una estructura cíclica polipeptídica pero también lactónica, muy activa frente a *Bacillus subtilis*.

La actividad antibacteriana del Factor M, es semejante a la de los macrólidos: inhibición de la síntesis proteica a nivel de ribosoma 50 S. Esta acción bacteriostática es potencializada convirtiéndose en bactericida por la acción del Factor S que es igual a la de polimixinas, perturbación de funciones de membrana por tensoactividad. Debido a que la virginiamicina principalmente es activa en contra de bacterias gram positivas, no existe riesgo de transferencia de resistencia.

Molinero et al, (1989). La virginiamicina no es activa en contra de *Enterobacteriaceae*. El sinergismo de los Factores St y ha sido de un considerable interés bioquímico y ha sido sujeto de extensas investigaciones. Los antibióticos de virginiamicina son ampliamente utilizados en la producción animal, tanto como promotores de crecimiento como para el tratamiento de ciertas infecciones específicas, especialmente en la disentería porcina.

Desde hace algunos años la Compañía Smithkline & French, S.A. en colaboración con diversas Universidades ha realizado investigaciones en algunas explotaciones avícolas con el uso de virginiamicina reportando significativos incrementos con respecto a sobrevivencia y mejores tasas de conversión alimenticia. Existen varios productos que tienen este principio activo con diferentes dosis recomendadas, sin embargo en esta investigación se utilizó 40 g/t que es la dosis recomendada por la casa comercial.

• **Sulfato de Colistina (Colix 200)**

El sulfato de colistina es un agente antibacterial que posee actividad principalmente contra bacterias gram negativas. En medicina veterinaria es utilizado para el tratamiento o la prevención de enteritis de animales en producción, actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias, lo que origina una alteración de su metabolismo produciendo la muerte bacteriana. Las polimixinas, en su estado policatiónico, determinan la destrucción de la membrana externa de las bacterias gram negativas mediante el desplazamiento de los puentes de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$  que estabilizan las moléculas de los lipopolisacárido.

La inserción de la colistina en la membrana exterior está facilitada por la interacción entre el lípido del lipopolisacárido y el ácido graso de la polimixina. Jeong et al. (2009) indica que aumenta la permeabilidad de la membrana externa y como consecuencia la muerte bacteriana. Debido a su modo de acción la posibilidad de

resistencia bacteriana es prácticamente nula. También actúa reduciendo la actividad de las endotoxinas bacterianas en los líquidos tisulares.

Balaji et al. (2011), manifiesta que posee actividad bactericida frente a bacterias gram negativas, principalmente contra los géneros: *Salmonella spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomona spp*, *Enterobacter spp*, y *Shigella spp*

El sulfato de colistina no se absorbe en el tracto gastrointestinal, lo que favorece una actividad selectiva y específica en el lumen intestinal teniendo actividad contra las enterobacterias. En aves de corral el sulfato de colistina se administra con una dosis de 125 g/Ton es efectivo para tratar infecciones del aparato digestivo causadas por bacterias como *Escherichia coli* y *Salmonella spp*.

**ZERANOL.** Es un anabólico natural no hormonal que se obtiene del hongo del maíz (*Gibberella zeae*), presenta una estructura molecular  $\beta$ -lactona del ácido resorcílico diferente a los andrógenos y estrógenos, pero ocupa los receptores de dichas sustancias para realizar su actividad (Agromeat, 2010). El zeranol bloquea los receptores de los glucocorticoides que son sustancias con potente actividad catabólica y al ocupar dichos receptores evita el catabolismo (degradación de componentes celulares) e induce el anabolismo (síntesis de componentes celulares). El zeranol también ocupa los receptores de testosterona en la región hipotalámica induciendo una baja en los niveles de hormona luteinizante (LH) que trae consigo la disminución en el tamaño del testículo y en consecuencia menor actividad reproductiva y menor expresión de dominancia en los bovinos machos (Agromeat, 2013). El zeranol proporciona incremento en las ganancias de peso que va del 10 al 20%, mejorando la conversión alimenticia entre un 10 y 12% y acorta el periodo de tiempo del bovino al mercado b.- 17  $\beta$  estradiol. Tiene un efecto integral en la síntesis de proteína, es posible que igualmente ejerza una acción más específica a nivel muscular. Dependiendo de la dosis se obtiene una liberación de hormona leuteinizante, que promueve el crecimiento y ganancias de peso, aunque las respuestas son muy inconstantes. c.- Acetato de trembolona. El acetato de trembolona es un andrógeno sintético usado como promotor de crecimiento. Es un compuesto esteroidal, clasificado como un esteroide triénico, que presenta gran similitud con la estructura de las hormonas sexuales, no presenta actividad estrogénica. Es un agente anabólico que actúa directamente en la formación de proteína corporal y puede aumentar la ganancia de peso y la eficiencia de conversión alimenticia, a causa de su efecto en el metabolismo de las proteínas.

**BENZOATO DE ESTRADIOL.** Es un derivado sintético del 17  $\beta$  estradiol y es de tipo estrogénico, el más conocido en el mercado es el implante Synovex que se utiliza en combinación con progesterona o testosterona o acetato de trembolona. Mejoran la ganancia de peso y eficiencia alimenticia en novillos y vaquillase.-

**PROGESTERONA.** La progesterona es una hormona esteroidea secretada en los ovarios de las hembras y en cantidades mucho mayores en la placenta en la etapa de la gestación. A pesar de que la progesterona es menos utilizada por los criadores de ganado, también posee propiedades anabólicas. Aunque su mecanismo de acción a este respecto es poco conocido.

**DEXAMETASONA.** Es un glucocorticoide sintético con amplia aplicación para la terapia en la práctica de clínica veterinaria, pero en la Unión Europea está prohibido, sin embargo se usa ilegalmente como promotor de crecimiento en terneros y toros. Italia tiene detectada la frecuencia más alta de dexametasona. También dexametasona tiene acción sobre la detección de los residuos de clenbuterol, se ha comprobado que este glucocorticoide disminuye tanto los niveles plasmáticos como los hepáticos de clenbuterol, es decir impiden la detección de productos prohibidos y son llamados “borradores”. La dexametasona tiene carácter hiperglucemiante, estimula la formación de glucógeno y glucosa en hígado. En el músculo y en el tejido linfoide, inhibe la síntesis proteica y activa la proteólisis (Silván, 2006). g.- DIETILBESTROL (DES) Este fue discontinuado en 1979 debido a que se relacionó al desarrollo de cáncer en humanos. Además de que en animales puede provocar efectos colaterales como deformaciones en la espina dorsal, prolapso vaginal y rectal e hipertrofia del tejido mamario. Actualmente no hay límites máximos permisibles de residuos de dietilbestrol en tejidos (Codex, 2017), su detección se realiza por monitoreo en animales vivos en granjas y en plantas procesadoras de carne, para cumplir con los requisitos del comercio entre países (Norma Oficial Mexicana NOM-004-ZOO-1994).

**FENETANOLAMINAS (BAA).** Dentro de este grupo se encuentra el clenbuterol, ractopamina, clorhidrato de zilpaterol, salbuterol y cimaterol. Los  $\beta$ AA modifican el metabolismo celular, mejora la eficiencia productiva y la calidad de la carne de bovinos y ovinos, aunque los resultados pueden variar. Y por otro lado el clenbuterol, por ser una molécula con potencial tóxico, es capaz de inducir problemas de salud pública con intoxicaciones graves en humanos, comparado con el clorhidrato de zilpaterol y la ractopamina, los cuales son sustancias más seguras para su uso en la nutrición animal. La utilización de estas sustancias presenta una serie de ventajas relacionadas con la mejora de la productividad y calidad, puesto que la carne de animales tratados con  $\beta$ AA tiene mayor tejido magro. Algunos otros promotores de crecimiento en combinación con otras sustancias que existen en el mercado farmacéutico actúan también como antiparasitarios y se indica que la venta requiere receta médica cuantificada y de manejo y uso exclusivo de un médico veterinario aprobado. Además se especifica que en el caso de animales para sacrificio destinados al consumo humano se debe de esperar, por lo menos cuatro semanas después de su aplicación (Virbac México, 2018).

EL USO DE PCs SE DEBE SUJETAR A UNA EVALUACIÓN CONTINUA EN LA ESPECIE EN LA CUAL SE APLICAN CON LA FINALIDAD DE CONSTATAR SU EFICIENCIA

TOMANDO EN CUENTA LA SIGUIENTE METODOLOGIA Y DE ACUERDO CON EL MÉTODO CIENTÍFICO

**Índices Productivos.** Los parámetros productivos permiten medir el comportamiento productivo de una producción. Estos parámetros son:

· **Peso vivo del ave, g.**

Se refiere al peso de la materia contenida en la unidad de volumen de un cuerpo, medida de su densidad física. En este caso se puede obtener en cualquier momento de la vida de los pollos, tomando una muestra representativa (mínimo 5%), tomándolos al azar y obteniendo la media. Lo conveniente es realizarlo una vez por semana, el mismo día y a la misma hora. Al trabajar con esta periodicidad permite hacer un correcto seguimiento de la crianza.

· Consumo de alimento, g.

El consumo de alimento es importante para el rendimiento económico de la explotación avícola, ya que constituye el factor más costoso de todos. Por esta razón es necesario controlar el suministro con el fin de evitar dar más alimento del que se requiere, así como los desperdicios innecesarios del mismo, Durán (2004). Obteniendo resultados mediante la diferencia entre el alimento colocado y sobrante, utilizando la siguiente formula:

$$C = Aa - Ab$$

Dónde:

C = Alimento consumido.

Aa = Alimento inicial.

Ab = Alimento residual.

· **Ganancia diaria de peso, g.**

**La ganancia diaria** de peso es el promedio de ganancia de peso que el ave tuvo por cada día de vida. Se obtiene este valor de la división del peso promedio (PP) menos el peso inicial (Po) para la edad de faenamiento, Durán (2004).

$$GP = Pp - Po$$

Dónde:

GP = Ganancia de peso

27

Pp = Peso final

Po = Peso inicial

· Conversión Alimenticia

**En general, la conversión** alimenticia es una medida de la productividad de un animal y se define como la relación entre el alimento que consume con el peso que gana. Cuanto menor sea la conversión más eficiente es el ave Gamboa (2014).

CA= AC/GP

Dónde:

CA = Conversión alimenticia

AC = Alimento consumido

GP = Ganancia de peso

Determinación de relación **beneficio / costo**

**Para analizar la Relación Beneficio Costo (RBC)**, se establecen por separado los valores de costos generales y costos por cada tratamiento el total de ambos debe ser un valor identitico, después se establecen los ingresos. Se procede a calcular el factor de actualización mediante la siguiente formula.  $FA = 1 / (1 + i)^n$

Dónde: FA = Factor d actualización i = % de interés bancario Banco Central del Ecuador (11%) n = número de meses o años Una vez identificado el FA se obtiene los Costos actualizados mediante: Costos actualizados = Costos por tratamiento / FA Inmediatamente se establece el Beneficio que es la diferencia entre los ingresos y los costos actualizados. Llegando a obtener la relación beneficio/costo B/C mediante el siguiente cálculo. Relación B/C = Beneficio / Costos actualizados.

**ALTERNATIVAS AL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PCs** Traducido de The Pew Charitable Trusts, Antibiotic resistance Project 2017 Susan K. Urahn, executive vice president and chief program officer Allan Coukell, senior director Elizabeth Jungman, director

La mejor alternativa es la prevención de las enfermedades y el bienestar animal.

Sin duda, es de gran urgencia buscar alternativas para mejorar la producción animal, y evitar que los antibióticos sean sustituidos para mejorar el ambiente de salud, humana, animal y ambiental.

Las alternativas en el uso de de PCs antibióticos son diferentes en su efectividad, la cual está relacionada con el momento adecuado de su aplicación, administración y prevención

TIPO DE PRODUCTO	MECANISMO DE ACCIÓN	MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN		
		PARA PREVENCIÓN ANTES DE LA INFECCIÓN	AL INICIO DE LA INFECCIÓN	TERAPIA DE LA INFECCIÓN
Hidrolasas Bacteriofagos	Atacan bacterias	Poco espectro		
Fitofarmacos	Contra bacterias	Aplicables continuamente		
Péptidos antimicrobianos	Contra bacterias	Poco espectro durante el inicio de la infección		
Acidos orgánicos	Contra bacterias	Poco espectro durante el inicio de la infección		
Probióticos	Mejoran la salud del GI	Aplicables continuamente		
Prebióticos	Mejoran la salud del GI	Aplicables continuamente		
Inmunomoduladores	Estimulan, mejoran respuesta inmune	Poco espectro durante el inicio de la infección		
Vacunas	Previene promueve respuesta inmune	Aplicar antes de la infección		

## PREBIÓTICOS

Los prebióticos son compuestos orgánicos como ciertos azúcares que, cuando se agregan a la dieta, no son digeribles por los animales pero son degradados por ciertos microorganismos beneficiosos en el intestino, lo que estimula selectivamente el crecimiento de estos y otros microorganismos.<sup>51</sup> Los prebióticos pueden favorecer así la presencia de microorganismos beneficiosos en el intestino. Tanto los prebióticos como los probióticos ayudan a los microorganismos beneficiosos a superar a los dañinos bacterias, pero también pueden tener otros efectos, como modular el sistema inmunológico. Sin embargo, las diversas formas en que funcionan estos productos y los diversos impactos biológicos que pueden ejercer, por ejemplo, en el sistema inmunológico de los animales que los ingieren, no se comprenden completamente

Al contrario de lo que ocurre con los probióticos, el uso de prebióticos como



promotores del crecimiento y para la prevención de enfermedades ha mostrado eficacia inconsistente. En general, la eficacia de los prebióticos parece estar determinada por una variedad de factores, incluyendo el tipo de prebiótico, edad y especie animal, estado de salud animal, tipo de alojamiento y manejo prácticas, todas las cuales deben tenerse en cuenta en la decisión de utilizar estas alternativas. Los prebióticos se utilizan comercialmente en pollos y pavos para promover el crecimiento y prevenir enfermedades, así como para mejorar la salud intestinal en general, de acuerdo con elicitaciones de expertos. Una revisión reciente de la EMA y la EFSA concluyó que Los prebióticos son eficaces para promover el crecimiento y reducir las enfermedades. Aunque los estudios que evalúan la eficacia de Los prebióticos para la prevención de enfermedades en pollos son bastante limitados, reducciones significativas en la eliminación de patógenos. y se han descrito mejoras en la salud intestinal. Sin embargo, la eficacia parece ser variable, y algunos productos como los fructo oligo sacáridos o el manano parecen ser más eficaces que otros.

En cerdos, algunos estudios han informado efectos positivos de los prebióticos que promueven el crecimiento con aumentos en ganancias diarias de hasta el 8 por ciento en los cerdos inmediatamente después del destete, pero otros estudios no han logrado encontrar un impacto estadísticamente significativo en el crecimiento. En los cerdos alimentados con una dieta que contiene prebióticos, los probióticos también pueden mejorar respuestas inmunes frente a infecciones intestinales como la salmonelosis.

En el ganado, la eficacia prebiótica parece estar limitada a terneros jóvenes. La adición de algunos prebióticos a los sustitutos de la leche. (es decir, el alimento líquido que se les da a los terneros jóvenes no amamantados por sus madres, principalmente en las granjas lecheras) se ha demostrado para promover el crecimiento y prevenir enfermedades en terneros lecheros jóvenes. En estos animales, las ganancias promedio de peso corporal fueron significativamente mayor cuando se alimenta con una dieta de sustitutos de la leche con un tipo específico de prebiótico (galactosil-lactosa) que cuando se alimenta con una dieta de sustituto de leche sin prebióticos. Aunque relativamente pocos estudios han evaluado la eficacia de prebióticos para la prevención de enfermedades en terneros jóvenes, se han obtenido mejoras estadísticamente significativas en la salud intestinal Sin embargo, los terneros jóvenes difieren del ganado mayor porque el rumen, la parte del sistema digestivo del animal tracto que ayuda a descomponer los materiales vegetales complejos de carbohidratos como la celulosa, no está completamente desarrollado hasta el ternero comienza a ingerir materiales vegetales. Los prebióticos se digieren rápidamente en el rumen completamente formado y, por lo tanto, son convertido en ineficaz.

## PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Los péptidos antimicrobianos son otra alternativa potencialmente prometedora para el crecimiento y la promoción que pueda ayudar en la prevención y posiblemente el tratamiento de enfermedades. Antimicrobiano Los péptidos son moléculas cortas con propiedades antibacterianas que son tóxicas para ciertas bacterias.<sup>64</sup> En muchos casos, estos péptidos son generados por microorganismos. Los péptidos antimicrobianos también incluyen péptidos de defensa del huésped que son generados por otras especies, incluidos los mamíferos.<sup>65</sup> Estos péptidos de defensa del huésped son importantes para defensas inmunitarias y, por lo tanto, se analizan más a fondo en moduladores inmunitarios. Una variedad de antimicrobianos Se han descrito péptidos, con diferencias considerables en los tipos de bacterias contra las que son activos, como así como en sus mecanismos de acción, <sup>66</sup> lo que puede implicar diferencias en el potencial surgimiento de resistencias<sup>67</sup>.

Los péptidos antimicrobianos son alternativas prometedoras para la promoción del crecimiento y la prevención de enfermedades en pollos. Un dictamen conjunto reciente emitido por la EMA y la EFSA concluyó que dichos péptidos son eficaces para promover el crecimiento y salud intestinal general en pollos, aunque su eficacia en la prevención de enfermedades específicas es variable<sup>68</sup>. Se han informado resultados científicos en pollos, con un aumento de peso diario de hasta un 7 por ciento.<sup>69</sup> In vitro Los estudios proporcionan una fuerte evidencia circunstancial de que el uso de péptidos antimicrobianos en pollos de engorde, como así como los cerdos, mejora la salud intestinal y suprime las bacterias dañinas al favorecer el crecimiento de microorganismos. Un estudio en condiciones experimentales ha proporcionado evidencia de que los péptidos antimicrobianos disminuyen significativamente la prevalencia de patógenos intestinales en pollos de engorde. Entrevistas a expertos realizadas para Sin embargo, el desarrollo de la Tabla 2 indicó que estos productos no se utilizan comercialmente en los pollos de engorde de EE. UU. producción. Los estudios científicos específicos del pavo son escasos.

Varios estudios científicos han demostrado el valor potencial de los péptidos antimicrobianos para el aumento de peso y prevención de enfermedades en cerdos. Un estudio, por ejemplo, evaluó el rendimiento en cerdos expuestos experimentalmente a *E. coli* después del destete, e informó que los cerdos que recibieron péptidos antimicrobianos ganaron significativamente más peso que los animales de control que no recibieron estos péptidos. De hecho, las ganancias de peso en animales alimentados con péptidos antimicrobianos fueron comparables a las ganancias de peso en animales de control que recibieron antibióticos. Otros estudios han informado estadísticamente aumentos significativos de bacterias beneficiosas en el intestino de cerdos o lechones a los que se les administraron péptidos antimicrobianos, presumiblemente indica un efecto protector de la salud.

Algunos estudios han evaluado la eficacia de péptidos antimicrobianos en ganado lechero con resultados potencialmente prometedores. resultados para la promoción del crecimiento, así como la prevención y el tratamiento de las infecciones de las ubres. De hecho, la nisina, un péptido antimicrobiano particular, se ha investigado ampliamente para la prevención y el tratamiento de la ubre infecciones en el período de tiempo en que las vacas lecheras no producen leche, y un producto para desinfectar la ubre antes El ordeño ha demostrado reducciones significativas en los patógenos de la ubre en estudios experimentales. En particular, puede haber formas de combinar péptidos antimicrobianos y probióticos para lograr un efecto sinérgico. Algunos Se ha demostrado que las cepas probióticas producen bacteriocinas, un cierto tipo de péptido antimicrobiano. Las cepas probióticas pueden establecerse en el intestino de los animales alimentados con el probiótico, pueden actuar simultáneamente contra las bacterias intestinales dañinas de dos formas: pueden superar a muchas de las bacterias dañinas y al mismo tiempo El tiempo mata las bacterias dañinas restantes a través de las bacteriocinas que producen.

### ÁCIDOS ORGÁNICOS

Los ácidos orgánicos, como los ácidos cítrico o acético, también son alternativas prometedoras para el crecimiento. promoción y prevención de enfermedades. Similar a las alternativas discutidas anteriormente, el Mecanismo por el cual los ácidos orgánicos funcionan como promotores del crecimiento cuando se agregan al alimento. o el agua potable no se entiende bien. Es probable que la capacidad de un ácido orgánico para matar las bacterias contribuyen a su propiedad de promoción del crecimiento; Además, los ácidos orgánicos pueden afectan la microflora intestinal al favorecer el crecimiento de ciertas bacterias beneficiosas amantes de los ácidos, y mejorar las funciones fisiológicas del estómago aumentando sus niveles de acidez. Una opinión conjunta reciente por EMA y EFSA concluyeron que los ácidos orgánicos son promotores de crecimiento efectivos en pollos y pueden prevenir enfermedades en estos animales, aunque la eficacia es variable. En los cerdos, un metaanálisis concluyó que Los ácidos orgánicos han demostrado cierta eficacia, aunque variable, como promotores del crecimiento y una revisión ha concluido que los ácidos orgánicos tienen efectos positivos en la prevención de enfermedades, medidos, por ejemplo, en forma de reducción de enfermedades gastrointestinales y diarrea en lechones. Algunos estudios en bovinos también han demostrado un efecto positivo de ácidos orgánicos sobre el rendimiento y la prevención de ciertas enfermedades digestivas como la acidosis ruminal, pero se necesitan más datos. Los estudios individuales han cuantificado aún más el impacto de los ácidos orgánicos en la promoción del crecimiento y las enfermedades. prevención. Se ha descrito que la adición de ácidos orgánicos \* a la dieta ejerce efectos positivos directos sobre el crecimiento, con Mejoras en el aumento de peso en pollos de engorde y ganado vacuno alimentado con granos de alrededor del 17 por ciento y más del 8 por ciento, respectivamente. También se han descrito resultados prometedores en

cerdos, aunque aquí la eficacia puede diferir en clase de producción y su uso puede estar contraindicado en casos específicos, por ejemplo en cerdas debido al potencial impacto negativo en su producción de leche.<sup>82</sup> Los ácidos orgánicos en el alimento también pueden reducir la supervivencia de patógenos en el intestino. Un estudio, por ejemplo, encontró que la suplementación con ácido orgánico en lechones redujo significativamente la incidencia y la gravedad del síndrome de diarrea post-destete en comparación con los cerdos alimentados con una dieta sin suplementos de ácidos orgánicos.

### FITOQUÍMICOS

Los fitoquímicos son compuestos derivados de plantas, como aceites esenciales o taninos que pueden tener efectos antibacterianos y promotores del crecimiento.<sup>85</sup> Los diferentes aceites esenciales varían en modo de acción antibacteriano, que a menudo no está bien caracterizado. Fitoquímicos se utilizan en operaciones avícolas comerciales para la promoción del crecimiento, así como para enfermedades prevención, y un dictamen reciente emitido conjuntamente por EMA y EFSA concluyó que estos Los compuestos son efectivos para promover el crecimiento en pollos, pero esa eficacia depende, al menos hasta cierto punto, por parte de la planta utilizada.<sup>88</sup> Se llegó a la misma conclusión con respecto a la eficacia en un metaanálisis,<sup>89</sup> y algunos estudios científicos han demostrado que los fitoquímicos pueden mejorar la salud gastrointestinal de los pollos de engorde y reducir los niveles de parásitos coccidianos. Algunos estudios han demostrado efectos positivos para la prevención de enfermedades y la promoción del crecimiento en cerdos, pero otros no han podido detectar tales <sup>91</sup> En bovinos adultos, un metaanálisis reciente concluyó que los datos disponibles son insuficientes para llegar a una determinación con respecto a la eficacia como promotores del crecimiento. Algunos estudios sugieren la eficacia de los fitoquímicos para la prevención de enfermedades en el ganado como la diarrea y para mejorar la salud digestiva, pero claramente hay que hacer más estudios. Cuando los aceites esenciales se agregan con éxito al alimento para aumentar el aumento de peso de los animales, generalmente se administran en altas concentraciones para lograr efectos antimicrobianos, acción que pueden afectar negativamente la calidad de la carne

### OTRAS ALTERNATIVAS

Una variedad de otros productos alternativos, como metales pesados y minerales arcillosos, también son posibles sustitutos de los antibióticos promotores del crecimiento, y muchos pueden al mismo tiempo tener prevención de enfermedades propiedades. Zinc, cobre y otros metales pesados

El zinc, el cobre y otros metales pesados son trazas naturales y necesarias elementos en la dieta, pero comúnmente se agregan a la dieta en concentraciones más altas para promoción del crecimiento y ocasionalmente como terapia para enfermedades entéricas<sup>95</sup>. La Comisión ha llegado a la conclusión de que el cobre es eficaz para promover el crecimiento de pollos de engorde. pollos y cerdos, y un meta análisis ha demostrado que el óxido

de zinc mejoró crecimiento en lechones. Un meta análisis también ha demostrado el valor del cobre como promotor del crecimiento en ganado vacuno, a pesar de que la Comisión Europea ha concluido que no se conoce al cobre para ejercer efectos promotores del crecimiento en cualquier especie que no sean cerdos y pollos, y que el cobre pueda alcanzar rápidamente niveles tóxicos en terneros. Los estudios experimentales han demostrado que en los pollos, las ganancias diarias fueron significativamente mejoró cuando la alimentación de pollos de engorde se complementó con una combinación de minerales inorgánicos, incluido el cobre, hierro, manganeso y zinc; estos suplementos inorgánicos produjeron un aumento estadísticamente significativo en los pollos de engorde aumento de peso. Los estudios científicos del cobre también han demostrado mejoras en el rendimiento de las gallinas ponedoras, y el óxido de zinc ha demostrado reducir la incidencia de diarrea en los cerdos después del destete. Sin embargo, las preocupaciones sobre los residuos potencialmente dañinos de metales pesados en la carne deben ser considerados cuidadosamente. Además, Existe evidencia de que el uso de metales pesados para promover el crecimiento puede conducir a mayores tasas de resistencia a ciertos antibióticos, presumiblemente porque los genes que codifican la resistencia al antibiótico y a los metales pesados son genéticamente ligado (por ejemplo, presente en el mismo plásmido). Se ha propuesto una variedad de otras sustancias como promotores del crecimiento, incluidos minerales arcillosos (por ejemplo, bentonitas, zeolitas) y elementos de tierras raras (por ejemplo, escandio, lantano) . Algunos de estos pueden ser eficaces promotores del crecimiento y también pueden tener eficacia para la prevención de enfermedades. Sin embargo, los datos de eficacia son pocos y a menudo en conflicto. En muchos casos, también faltan datos de seguridad

#### ALTERNATIVAS A LOS ANTIBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES.

Los antibióticos y sus alternativas también se pueden utilizar para prevenir enfermedades en animales sanos. La prevención de enfermedades Los usos se definen como la administración de un fármaco a animales sanos en una situación en la que existe riesgo de enfermedad. Este uso es distinto de las situaciones en las que se usan antibióticos para controlar la propagación de enfermedades en un rebaño o manada cuando algunos animales ya muestran signos clínicos de enfermedad. Sin embargo, ambos usos, tienen como objetivo proteger a los animales de enfermedades durante épocas de mayor riesgo de infección y se agrupan en prevención de enfermedades a los efectos de este análisis. Existen similitudes clave entre los usos para la promoción del crecimiento y la prevención de enfermedades para medicamentos y alternativas, incluida la administración a animales sanos y períodos de uso potencialmente prolongados. Como se discutió en el sección anterior, se cree que muchas alternativas de antibióticos tienen impactos positivos en la prevención de enfermedades y promover el crecimiento. En muchos casos, es probable que el efecto promotor del crecimiento se deba, al menos en parte, a la capacidad del producto para inhibir o matar

bacterias. Al mismo tiempo, evitar que los animales se enfermen puede prevenir pérdidas de productividad debidas a enfermedades, ya sean clínicas o subclínicas en la naturaleza

## VACUNAS

Las vacunas se han utilizado ampliamente en medicina veterinaria para prevenir enfermedades causadas por virus o ciertas bacterias, y son sustitutos prometedores de algunos antibióticos. En particular, la reducción de las infecciones virales puede conducir a una disminución del uso de antibióticos por el riesgo de diagnóstico erróneo y porque se pueden usar antibióticos para prevenir o tratar infecciones bacterianas secundarias. Por lo tanto, las vacunas contra virus y bacterias Las infecciones son relevantes para la discusión sobre alternativas a los antibióticos.

Evidencia sugiere que al menos algunas vacunas también pueden tener efectos positivos sobre las tasas de crecimiento y el rendimiento animal, aunque factores externos como la necesidad de manipular animales para la aplicación de la vacuna pueden obstaculizarlos. En particular, el marco regulatorio actual en los EE. UU. No permite que las vacunas sean etiquetadas o comercializadas para tales propósitos e, incluso si estos usos estuvieran permitidos, las preguntas sobre la practicidad y la rentabilidad tienen que resolverse. Las vacunas estimulan una respuesta inmunitaria protectora que es más o menos comparable a los efectos que siguen a una infección natural, pero generalmente sin los impactos negativos causados por la progresión clínica de la enfermedad, y las vacunas tienen una larga historia de uso éxito en animales. Hay una variedad de vacunas disponibles comercialmente y de hecho se utiliza en las operaciones de EE. UU. como una opción de gestión para prevenir y reducir la propagación de infecciones enfermedades. Por ejemplo, según datos recientes de NAHMS, más del 70 por ciento de las operaciones de EE. UU. estimado para vacunar a cerdos muy jóvenes (es decir, en edad de crianza) contra la neumonía por *Mycoplasma*; igualmente casi 60 por ciento de las operaciones de carne vaca-becerro vacunan contra las enfermedades clostridiales causadas por *C. chauvoei*. Previniendo infección, la vacunación puede reducir el uso de antibióticos. Por ejemplo, vacunación contra *Lawsonia intracellularis*, una bacteria que causa una enfermedad intestinal grave llamada ileítis, se ha demostrado que reduce la necesidad de oxitetraciclina en cerdos en Dinamarca. En los EE. UU., se estima que el 26 por ciento de las operaciones de cría de cerdos vacunan contra *L. intracellularis*.

Las vacunas se encuentran entre los enfoques más prometedores para la prevención de enfermedades, pero su uso no está exento de desafíos. Por ejemplo, muchas vacunas deben administrarse por inyección, lo que aumenta los costos laborales, y el estrés causado por una mayor manipulación puede afectar la respuesta inmune de un animal y puede resultar en una reducción en las ganancias de peso. Además, algunas vacunas tienen una gama estrecha de cepas bacterianas o virales contra las que son eficaz, y otros plantean un riesgo de consecuencias no deseadas, como la reversión a un

virus patógeno que puede causar enfermedades. Se están realizando esfuerzos de investigación para abordar muchos de estos desafíos, como el potencial de la administración de vacunas o el desarrollo de estrategias para provocar respuestas inmunitarias más protectoras.<sup>119</sup> Por lo tanto, las vacunas pueden convertirse en mejores alternativas a los antibióticos en el futuro.

#### MODULADORES INMUNES

Inmunomoduladores, que como se definen aquí incluyen la transferencia de anticuerpos para provocar respuestas inmunes pasivas, son alternativas prometedoras para la prevención de enfermedades y potencialmente también para tratamiento. A diferencia de las vacunas, los inmunomoduladores estimulan el sistema inmunológico de una manera menos dependiente del patógeno que causa la infección, lo que los hace efectivos contra una amplia gama de patógenos. Una variedad muy amplia de sustancias inmunoestimuladoras se han investigado como posibles alternativas para antibióticos. Estos incluyen citocinas (es decir, sustancias que son secretadas por ciertas células inmunitarias para regular otras partes del sistema inmunológico), lipopolisacáridos (es decir, moléculas grandes que están presentes en la pared de ciertas células bacterianas y desencadenan respuestas inmunes innatas), segmentos cortos de ADN bacteriano que también estimulan respuestas inmunes (es decir, CpG), anticuerpos derivados de la yema de huevo que proporcionan inmunidad a corto plazo y ciertos materiales vegetales. En pollos, un metaanálisis mostró que los anticuerpos de la yema de huevo reducen significativamente el riesgo de enteritis necrótica, y varios estudios han proporcionado resultados prometedores para otros tipos de moduladores inmunes. Por ejemplo, Después de que pollos de engorde de un día de edad fueron infectados intencionalmente con *E. coli*, se produjeron significativamente menos síntomas clínicos. reportado en aquellos animales tratados con un inmunomodulador basado en CpG que en los pollos de control.

En cerdos, un metaanálisis demostró la eficacia de los anticuerpos de la yema de huevo para prevenir la diarrea causada por una variedad patógenos bacterianos y virales. Una revisión sistemática concluyó que otro tipo de inmunomodulador, en la familia de los glucanos, no logró demostrar eficacia en cerdos, pero los datos eran escasos. Sin embargo, el individuo Los estudios científicos de desafíos con toxinas bacterianas mostraron resultados muy prometedores para la vitamina C y los glucanos. en lechones jóvenes.

La alimentación con anticuerpos derivados de la yema de huevo también se ha mostrado prometedora para la prevención y tratamiento de la diarrea en lechones jóvenes, a pesar de una estabilidad limitada en el intestino porcino y un espectro de hospedadores estrecho plantean desafíos potenciales, y la rentabilidad sigue siendo difícil de alcanzar debido a los altos costos de producción. En los Estados Unidos, dos inmunomoduladores han demostrado recientemente con éxito, seguridad y eficacia y se han aprobado para su uso en ganado. Uno es para uso en vacas lecheras para prevenir infecciones de ubres después del parto; se basa en un citoquina y recientemente recibió la aprobación de fármacos para animales de la Administración de Drogas y Alimentos. Otro, basado sobre CpG, ha sido aprobado por el USDA como biológico para su uso en ganado afectado por enfermedades respiratorias.<sup>1</sup> La eficacia de los inmunoestimulantes depende de un sistema inmunológico funcional y, por lo tanto, no siempre puede ser un problema. opción factible; por ejemplo, en animales muy jóvenes, el sistema inmunológico aún no es completamente funcional y el estrés y las enfermedades también pueden limitar la funcionalidad del sistema inmunológico. También existen preocupaciones de seguridad sobre uso de inmunoestimulantes antes de que el sistema inmunológico esté completamente formado debido al riesgo potencial de efectos adversos efectos sobre el desarrollo. Además, los mecanismos de acción rara vez están bien determinados.

#### BACTERIÓFAGOS, ENDOLISINAS E HIDROLASAS

Varios virus y las enzimas que generan se muestran prometedores como alternativas para antibióticos que pueden usarse para la prevención de enfermedades y potencialmente para el tratamiento, por lo tanto también afecta potencialmente indirectamente el rendimiento de la producción.

##### Bacteriófagos

Los bacteriófagos son virus que infectan y matan bacterias. La mayoría de los bacteriófagos tienen una gama estrecha de cepas bacterianas que pueden infectar, que en casos extremos pueden restringirse a una sola cepa de una bacteria. Por lo tanto, los bacteriófagos se pueden utilizar de una manera muy específica con un impacto no intencionado mínimo bacterias y el huésped. Además, la resistencia a los antibióticos normalmente no interfiere con el bacteriófago capacidad de infectar y matar la bacteria, lo que puede convertirlos en una de las pocas opciones de tratamiento para infecciones con bacterias multi resistentes. Además, debido a que los bacteriófagos se multiplican en las bacterias que infectan, Puede ser eficaz un intervalo de dosis razonablemente amplio. Sin embargo, las bacterias pueden volverse resistentes a los bacteriófagos; los bacteriófagos pueden degradarse rápidamente en el medio ambiente; y existe cierto riesgo de que ciertos bacteriófagos puede tener la capacidad de propagar genes de resistencia a



los antibióticos. En general, la terapia con extremadamente sensible al tiempo. Por ejemplo, la terapia con fagos tuvo una eficacia limitada cuando se administró más de 16 horas después de la infección experimental.<sup>140</sup> En particular, los bacteriófagos son en realidad naturales y comunes en el medio ambiente. Se han utilizado bacteriófagos para la prevención y el tratamiento de enfermedades, con resultados prometedores. Por ejemplo, ellos han protegido a los pollos de enfermedades respiratorias después de una infección experimental con *E. coli*. Del mismo modo, *Salmonella* La infección en pollos de engorde de un día de edad se trató con éxito mediante un cóctel de fagos que contenía bacteriófagos específicos. a *Salmonella enteritidis*. También se han evaluado 144 bacteriófagos como tratamientos para la colibacilosis en pollos, y la mortalidad fue comparable a la del grupo de comparación que recibió el antibiótico enrofloxacin

La terapia con fagos también ha mostrado resultados prometedores en lechones y terneros, donde los bacteriófagos redujo la prevalencia de diarrea causada por *E. coli* y la trató con éxito en lechones. Los principales obstáculos para el uso de bacteriófagos para el tratamiento de enfermedades en animales incluyen la falta de métodos rápidos y precisos. diagnósticos, que son necesarios porque los fagos suelen ser eficaces sólo contra un rango muy estrecho de cepas bacterianas: el riesgo de inactivación de fagos a través de la respuesta inmune del huésped y la rápida aparición de resistentes cepas bacterianas.<sup>147</sup> Los cócteles de fagos que contienen varias cepas de bacteriófagos diferentes pueden ayudar a abordar estas limitaciones, pero hasta la fecha, la eficacia para el tratamiento de organismos patógenos ha sido limitada. El autor ha tenido la experiencia de visitar Rusia, en la cual, la producción de fagos específicos para atacar enfermedades en el hombre y los animales es una práctica común; dejando los antibióticos como 3ª o 4ª opción. Un empresario americano hizo el intento de establecer un laboratorio productor de Fagos en USA, pero los aspectos de mercadotecnia de las empresas farmacéuticas no le permitieron establecerse.

#### ENDOLISINAS Y LISOZIMAS

Las endolisinas y lisozimas son hidrolasas. Las hidrolasas son enzimas que degradan los peptidoglicanos, el principal bloque de construcción de la pared celular bacteriana y, por lo tanto, mata las bacterias. Las hidrolasas pueden derivarse de varios de diferentes fuentes, incluidos bacteriófagos, así como animales, plantas, bacterias e insectos, con diferentes especificidad para las bacterias diana.

Endolisinas

Las endolisinas, también denominadas comúnmente virolisinas, son generadas por bacteriófagos. Los bacteriófagos generan endolisinas en etapas específicas de su ciclo de vida, poco antes de que el virus destruya la célula bacteriana. En ese proceso, las endolisinas ayudan en la liberación de los bacteriófagos recién generados. Las endolisinas tienden a tener un efecto relativamente y su espectro es reducido en contra de bacterias contra las que son eficaces y muy termoestables. En experimentos en 100 grados Celsius, algunos retuvieron más del 70 por ciento de su actividad contra *Staphylococcus aureus*. Tal calor La estabilidad puede ser importante para asegurar la integridad del producto, ya que algunos alimentos se procesan a altas temperaturas. El mecanismo por el cual las endolisinas atacan y eliminan las bacterias patógenas se ha descrito completamente y depende en dos funciones distintas: unirse a sitios específicos en la pared celular de la bacteria y escindir los enlaces entre las peptidoglicanos en la pared celular. Las endolisinas son enzimas tentativamente prometedoras para la prevención y el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas. En parte, esto se debe a que se cree que es más difícil para las bacterias desarrollar resistencia contra ellas, y en parte porque puede ser posible diseñar endolisinas específicamente con el espectro de host deseado. Sin embargo, preocupaciones sobre posibles respuestas inmunitarias adversas y las desventajas de un espectro de huéspedes relativamente estrecho tienen que ser considerados. Sin embargo, aunque los datos de eficacia específicos para el uso de endolisinas en animales productores de alimentos han permanecido escasos hasta ahora, las endolisinas han mostrado resultados prometedores contra una gama relativamente amplia de bacterias. Cabe señalar que las endolisinas no son eficaces contra todas las bacterias. Debido a las diferencias en la pared celular bacteriana, las endolisinas tienden a tener una eficacia limitada contra las bacterias gramnegativas.

**Lisozimas y autolisinas** Las lisozimas y autolisinas son hidrolasas generadas por organismos eucariotas (es decir, animales y plantas) y bacterias, respectivamente. En los seres humanos, las lisozimas son un componente importante del sistema inmunológico innato. presentes de forma natural en la piel y secretadas en la saliva, la orina, la leche y otros fluidos corporales. Las lisozimas en particular tienden a tener actividad contra un amplio espectro de bacterias y se sabe que degradan eficazmente los componentes de carbohidrato de la capa de peptidoglicano de bacterias. También se sabe que son eficaces contra virus. y otros patógenos. Las lisozimas y autolisinas son

alternativas prometedoras a los antibióticos, aunque comparten muchas de las limitaciones discutidas bajo endolisinas.

#### OTRAS ALTERNATIVAS DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

Se han propuesto una variedad de otros enfoques para la prevención de enfermedades, incluidos los inhibidores de biopelículas y inhibidores de detección de quórum (es decir, sustancias que interrumpen la formación de biopelículas, un sistema de comunicación bacteriana que juega un papel importante en el proceso de infección) . Si bien estos enfoques pueden ofrecer alternativas innovadoras respecto a los antibióticos, hasta la fecha se carece en gran medida de datos sobre seguridad y eficacia. Además, su impacto en la producción El rendimiento con fines de promoción del crecimiento que reemplaza a los antibióticos sigue siendo en gran parte desconocido. Una clase de específico y los productos particularmente prometedores son los inhibidores de virulencia: moléculas que afectan directamente a los microbios dañinos y bloquear las funciones clave que necesitan para sobrevivir e infectar. Por ejemplo, pueden evitar que las bacterias formando pili, estructuras que les permiten adherirse a las células animales. Los datos experimentales para los inhibidores permanecen limitado, por lo que la seguridad y eficacia de estos enfoques no están claras; Sin embargo, estos enfoques novedosos representan un nuevo camino, uno que no intenta matar directamente a las bacterias, sino que trata de restringir algunos de sus patógenos. ocupaciones. Este enfoque, por ejemplo, puede tener menos probabilidades de alterar el equilibrio saludable en el intestino.

#### Gestión agrícola y bioseguridad

Si bien un análisis detallado está más allá del alcance de este documento, las prácticas de bioseguridad y gestión son una parte importante de la prevención de enfermedades que puede mejorar la salud animal en general y reducir significativamente el riesgo de la introducción de patógenos en el rebaño o la manada. En particular, un enfoque integral que incluye alternativas es probable que los productos y las prácticas de gestión mejoradas sean más eficaces que confiar en una única alternativa producto o enfoque para gestionar la salud y prevenir enfermedades. De hecho, se han realizado mejoras en la bioseguridad ampliamente aceptado como un medio eficaz para prevenir la introducción de enfermedades en los rebaños o manadas. El concepto se aplica ampliamente a todas las especies, sistemas de producción y patógenos. Aborda el riesgo de animales brotes de enfermedades como la influenza aviar o porcina al tiempo que se reduce el riesgo de introducir ciertas enfermedades

transmitidas por los alimentos patógenos como *Camphylobacter*. En muchos casos, la bioseguridad se considera un requisito previo para el éxito del hato o manejo del rebaño.

#### ALTERNATIVAS A LOS ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.

En comparación con las alternativas de prevención de enfermedades y promoción del crecimiento, existen menos alternativas a los antibióticos para el tratamiento de la enfermedad. Como se discutió anteriormente, los enfoques potencialmente prometedores incluyen probióticos, antibacterianos péptidos e inmunomoduladores, así como bacteriófagos y endolisinas. Aunque lejos del uso comercial, Otros enfoques alternativos que se están explorando actualmente incluyen bacterias depredadoras.

##### Bacterias depredadoras

Bacterias depredadoras como las bacterias Gram negativas *Bdellovibrio* spp. y *Micavibrio* spp. poseer la capacidad de atacar y matar ciertas bacterias patógenas, por ejemplo cepas de *E. coli* y *Klebsiella* multirresistentes; in vitro Los estudios han proporcionado algunos resultados alentadores<sup>1</sup>.

##### Cas9

Cas9 y productos similares funcionan reprogramando partes del sistema inmunológico bacteriano (es decir, Cas9, una nucleasa en el sistema de bacterias CRISPR tipo II) para apuntar selectivamente a partes específicas del genoma bacteriano (es decir, virulencia factores), inactivando así selectivamente las bacterias dañinas que poseen estos genes de virulencia. Estudios in vitro han mostrado algunos resultados prometedores. Además, los liposomas estabilizados con nanopartículas, ciertos metales como la plata y otras sustancias también han demostrado una eficacia antibiótica prometedora in vitro. Estos enfoques son muy prometedores; sin embargo, ninguno de estos Es probable que en un futuro próximo se disponga de enfoques innovadores para su uso en especies ganaderas.

##### NANOMEDICINA

El autor ha estado utilizando extractos cítricos adsorbidos a nanopartículas de Titanio en diferentes especies productivas con resultados prometedores, que en su investigación se considera aplicables a la sustitución de antibióticos como PCs.

[Open in Google Translate](#)

2.2.1. Cultivo microbiano La elaboración del probiótico, se realiza en un recipiente grande, y con una balanza para poder pesar las materias primas del cultivo microbiano, agregar el suero de leche (34%), lentamente adicionar la melaza (20%), hasta diluir completamente. Añadir con movimientos envolventes la urea (1%), y sales minerales (1%). Finalmente se incorpora agua (44%). Batir diariamente de forma suave hasta obtener un pH requerido entre 4 y 4,5 (este debe ser tomado diariamente con la ayuda de un medidor de pH digital), una vez alcanzado el pH ácido establecido, se procede a añadir afrecho previamente molido finamente a la mezcla, desecar al ambiente e incorporar a la dieta (Gamboa, 2014). La adición de un cultivo microbiano al 0,2% en la dieta alimenticia de pollos parrilleros, estableció que se obtiene superior beneficio económico, ganancia de peso, y una evidente disminución de la mortalidad; por lo tanto se recomienda utilizar en las granjas productoras de pollos de engorde. Se registró los mejores indicadores 17 productivos y lo más importante se obtuvo una carne en buen estado garantizando la salud de los consumidores, Gamboa (2014). Probiótico • Son productos alimenticios que contienen microorganismos vivos, que además de su valor nutritivo normal benefician la salud de los consumidores promoviendo un balance ventajoso de la población microbiana del tracto gastrointestinal, Fuller (2001). La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) definen a los probióticos como microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio en la salud del consumidor. Caballero (2008) afirma, el suero de leche, es el líquido resultante de la coagulación de la leche durante la elaboración del queso. Se obtiene tras la separación de las proteínas, llamadas caseínas y de la grasa. Ese líquido constituye entre el 87% y 90% del volumen de la leche y la mayor parte de sus compuestos son solubles en agua. El suero de leche se compone en: Agua 93,0 % Lactosa 4,8 % Proteína 0,7 % Grasa 0,8 % Minerales 0,7 % 18 La composición química del suero varía dependiendo de las características del lácteo y de las condiciones de elaboración del queso. Su pH oscila entre 5 y 6. Un poco menos del 1% del suero lo constituye compuestos nitrogenados, de los cuales la mitad son proteínas, de muy alto valor nutritivo, que se clasifican en albúminas, globulinas y una fracción llamada proteasa-peptona. Otros compuestos del suero son los minerales que se encuentran en concentraciones de alrededor de 0.7%, y están en mayor cantidad el sodio, el potasio, el magnesio, el cloruro y el fosfato. El suero contiene además las vitaminas hidrosolubles de la leche, de las cuales la más importante es la riboflavina o vitamina B. En cantidades muy variables aparecen grasa y ácido láctico. Lactobacilos • Fuller (2001), argumenta, los lactobacilos son uno de los grupos más dominantes de bacterias que se encuentran en partes del tracto gastrointestinal. Las células son grandes y aparecen como pares o en cadenas cortas. Son no móviles, no esporulantes y no encapsulantes; crecen sobre un amplio rango de temperatura (15-45 °C), con un óptimo de 37 °C. Prefieren condiciones ácidas (pH 5,8). Los Lactobacilos se encuentran comúnmente en la flora intestinal incluyen *L. acidophilus*, *L. bifidus*, *L. leichmannii*, *L. plantarum*, *L. casei* y *L. fermentum*.

Efectos beneficiosos y mecanismos de acción de los probióticos • - Exclusion Competitiva Algunos microorganismos podrían prevenir la colonización del tracto gastrointestinal por diferentes microorganismos, incluidos los patógenos, como por ejemplo las bacterias beneficiosas (Probióticos) que ocupan sitios de adhesión en el intestino que de otro modo sería poblado por enterobacterias. La compleja interacción de buenos y malos microorganismos que protegen al animal ha sido denominada antagonismo bacteriano, así como cada vez más común el término "exclusión competitiva" Lloyd et al. (1997). - Reducción de la producción de aminas tóxicas La actividad metabólica de la microflora intestinal produce aminas y amoníaco, que pueden tener efectos nocivos sobre el animal huésped. Por ejemplo, las aminas producidas después del destete se han asociado con diarrea Porter y Kenworthy (1999). Son irritantes y tóxicos, aumentan el peristaltismo intestinal, lo que puede explicar la diarrea Muralidhara et al. (1997). - Producción de bacteriocinas Los lactobacilos son conocidos por producir bacteriocinas (compuestos como los antibióticos) que pueden atacar a otras bacterias. Shahani y Ayebo (1980) aislaron dos de ellos: acidophilin de *Lactobacillus acidophilus* y bulgarican de *L. bulgaricus*. 20 - Producción de peróxido de hidrógeno Bajo determinadas circunstancias, algunas bacterias productoras de ácido láctico forman cantidades detectables de peróxido de hidrógeno (Precio y Lee, 1970; Sandine, 1972; Speck, Calloway y Hadley, 1970). Esto inhibe el crecimiento de muchas

bacterias, especialmente las de tipo patógeno, Gram-negativas. 2.2.2. Antibiótico. Los antibióticos son medicamentos potentes que combaten las infecciones bacterianas; actúan matando las bacterias o impidiendo que se reproduzcan. Según Sabín (2014), la historia de los antibióticos comienza en 1928, cuando un científico británico, Alexander Fleming, descubre accidentalmente la penicilina, en el curso de sus investigaciones sobre la gripe. Fleming notó que un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo había destruido la bacteria cultivada en ella. No obstante, transcurrieron diez años hasta que pudo ser concentrada y estudiada gracias al trabajo del bioquímico británico Ernst Boris Chain, del patólogo también británico Howard Walter Florey y de otros científicos. Mecanismos de acción• - Inhibición de la síntesis de la pared celular. - Inhibición de la síntesis de proteínas. - Inhibición del metabolismo bacteriano. - Inhibición de la actividad o síntesis del ácido nucleico, 21 Con cualquiera de estas acciones o con una combinación de ellas, el germen es incapaz de sobrevivir. Mecanismos de Resistencia• Un germen puede desarrollar resistencia ante un antibiótico. Esto quiere decir que será incapaz de dañar a dicho germen. La resistencia puede desarrollarse por mutación de los genes residentes o por adquisición de nuevos genes: - Resistencia de la bacteria al compuesto activo del antibiótico. - Disminución de la permeabilidad de la célula al agente - Eliminación activa del compuesto del interior de la célula La resistencia de los gérmenes a los antibióticos es en la actualidad uno de los grandes desafíos para las autoridades de salud. Es un hecho frecuente, en muchas ocasiones causado por un mal actuar médico a la hora de seleccionar el antibiótico adecuado, influido por la disponibilidad del mismo,

## DESTINO DE LOS PROMOTORES DE CRECIMIENTO EN EL MEDIO AMBIENTE

Solo en USA el uso de PCs y medicamentos tanto para uso en animales productivos como en humanos es excesivo

Cantidades en Millones de Kg

Ionoforos/arsenicales 3.53

Tetracyclines 3.25

Otros antibióticos - incluyen macrólidos, lincosamidas, polipéptidos, estreptograminas, cefalosporinas 1.94

Penicilinas 0.823

Sulfonamidas 0.269

Aminoglicósidos 0.117

Fluoroquinolonas 0.016

Lo anterior sucede en un país en el cual las profesiones médicas están fuertemente reguladas, imaginemos ahora lo que sucede, con relación a la cantidad de medicamentos usados en países en desarrollo, cuando la venta de sustancias químicas está regulada, pero difícilmente controlada. No cabe duda que la mercadotecnia es uno de los factores principales para el desarrollo de este fenómeno.

Cuales quiera que sean los motivos del uso de antibióticos y otros químicos ya sea por necesidades terapéutica o por usarlos como PCs, existen preocupaciones de importancia por el efecto que los antibacterianos puedan tener sobre la salud humana; debido a la posibilidad de que niveles tróficos enteros de bacterias pueden ser eliminados en ecosistemas ambientales y contaminarlos con antibacterianos, y que bacterias que desarrollaron resistencia a estos antimicrobianos, y que estas bacterias puedan florecer en

el seno la cadena alimenticia; y se vuelvan parte importante de las comunidades bacterianas y fúngicas del suelo, alterando o extinguiendo el ciclo de nutrientes.

Un ejemplo lo es el ácido oxolínico, utilizado en la industria acuícola, es extremadamente tóxico para *Daphnia magna*, un crustáceo de agua dulce de gran importancia trófica, cuya capacidad reproductiva es completamente destruida por este antibacteriano. Por otro lado, la creciente preocupación por la muerte en masa de abejas en todo el mundo que los antibacterianos pueden participar alterando el microbioma de las abejas y de todo el género Hymenoptera, esencial para su nutrición y desarrollo, afectando no solo la producción de miel, sino también la polinización de centenas de especies de plantas, incluyendo especies de importancia económica. Hernández-Barrera JC., Angarita-Merchán M., Prada-Quiroga CF. Rev. Cien. Agri. 2017; 14(2): 27-38.

Como breve ejemplo en el cuadro siguiente nos podemos dar cuenta de la problemática en el uso de antibióticos tanto en el hombre como en los animales, y después una foto de cómo el uso de los diferentes fármacos usados en el mundo pueden contaminar y establecer ciclos de presencia en el medio ambiente que nos rodea. Entre estos también se pueden mencionar los anticonceptivos usados por las mujeres en todo el mundo, los cuales finalmente llegan al medio ambiente (tierra y agua), camino que siguen todos los medicamentos que consumen el hombre y los animales productivos

Info tomada de [Alistair B.A. Boxal](https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400307) doi: [10.1038/sj.embor.7400307](https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400307)

QuickTime™ and a  
decompressor  
are needed to see this picture.

**CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN ESTIÉRCOL DE ANIMALES PRODUCTIVOS UNOS USADOS COMO PCs OTROS COMO TERAPEUTICA METAFILACTICA O PROFILACTICA** Hernández-Barrera JC., Angarita-Merchán M., Prada-Quiroga CF. Rev. Cien. Agri. 2017; 14(2): 27-38

ANTIBACTERIANO	ORIGEN DEL ESTIÉRCOL	CONCENTRACIÓN	VIDA MEDIA EN EL AMBIENTE
Oxitetraciclina	Estiércol de cerdos, pollos y pavos	136 mg·L <sup>-1</sup>	21-35 días
Clortetraciclina	IDEM	46 mg·L <sup>-1</sup>	100 días
Tetraciclina	Estiércol de cerdos	98 g·L <sup>-1</sup>	100 días
Oxitetraciclina	IDEM	354 mg·L <sup>-1</sup>	21-35 días
Clortetraciclina	IDEM	139 mg·L <sup>-1</sup>	100 días
Doxiciclina	IDEM	37 mg·L <sup>-1</sup>	100 días
Sulfadiazina	IDEM	7,1 mg·L <sup>-1</sup>	8-30 días
Tetraciclina	IDEM	30 mg·kg <sup>-1</sup>	100 días
Sulfonamidas	EDEM	2 mg·kg <sup>-1</sup>	8 – 30 días
Tilosina	Estiércol fresco de becerro	0,11 mg·kg <sup>-1</sup>	2-21 días
Oxitetraciclina	Estiércol fresco de becerro	10 mg·kg <sup>-1</sup>	21-35 días
Clortetraciclina	Estiércol almacenado de bovino	6,6 mg·kg <sup>-1</sup>	100 días
Monensina	Estiércol almacenado de bovino	120 mg·kg <sup>-1</sup>	28 días
Tilosina	Estiércol almacenado de bovino	8,1 mg·kg <sup>-1</sup>	45 días
Oxitetraciclina	Estiércol de vaca	0,5-200 mg·L <sup>-1</sup>	21-35 días
Clortetraciclina	Estiércol de cerdos	764,4 mg·L <sup>-1</sup>	100 días



Clortetraciclina	Estiércol almacenado de cerdos	1 mg·L <sup>-1</sup>	100 días
Oxitetraciclina	Lagos de piscicultura	0,41 mg·L <sup>-1</sup>	21-35 días

Efectos de fármacos que contaminan a los organismos acuáticos y terrestres usados por el hombre y/o administrados a los animales productivos

Farmacos	Uso terapéutico	Modificación metabólica del bioma ambiental
Fenfluramina	Anoréxico	Promueve la liberación de 5HT en los cangrejos de río, lo que a su vez desencadena la liberación de la hormona que simula el ovario, lo que da como resultado ovocitos más grandes y aumenta las cantidades de vitelina. En los cangrejos violinistas, estimula la producción de la hormona estimulante de las gónadas que acelera la maduración testicular.
17a-Ethinylestradiol	Esteroides Sintéticos	Efectos de alteración endocrina en peces, reptiles e invertebrados.
Metiltestosterona	Esteroides Sintéticos	Impersex, fecundidad reducida, ovogénesis, espermatogénesis en caracoles.
Avermectinas	Parasiticidas	En insectos adultos: pérdida del equilibrio hídrico, interrupción de la alimentación y reducción de la acumulación de grasa, retraso en el desarrollo de los ovarios, disminución de la fecundidad y deterioro del apareamiento. simetría.
Tetracyclina, macrólidos estreptomycinina	Antibióticos	Promueven Resistencia antibacteriana medida en bacterias del suelo obtenidas de sitios tratados con purines de cerdo.
Cipermetrina	Ectoparasiticida	Interfieren con la descomposición del estiércol.
Fenbendazol	Parasiticida	Interfieren con la descomposición del estiércol.
Tilosina	Antibiótico	Interfieren con la estructura de las comunidades del suelo microbiano.
Eritromicina	Antibiótico	Inhiben el crecimiento de cianobacterias en las plantas acuáticas.
Tetraciclina	Antibiótico	Inhiben el crecimiento de cianobacterias en las plantas acuáticas.
Ibuprofen	Anti-inflamatorio	Estimula el crecimiento de cianobacterias e inhibe el crecimiento de plantas acuáticas.
Fenofibrato	Regulador de lípidos	Inhibe la actividad EROD basal en los cultivos de hepatocitos de la trucha arcoiris.

Farmacos	Uso terapéutico	Modificación metabólica del bioma ambiental
Carbamazepina	Analgésico	Inhibición de la actividad de EROD basal en cultivos de hepatocitos de trucha arco iris Inhibición de la emergencia de <i>Chironomus riparius</i>
Diclofenaco	Analgésico	Inhibición de la actividad de EROD basal en cultivos de hepatocitos de trucha arco iris Inhibición de la emergencia de <i>Chironomus riparius</i>
Propranolol	Beta bloqueador	Inductor débil de EROD en cultivos de hepatocitos de trucha arco iris
Sulfametazol	Antibacteriano	Inductor débil de EROD en cultivos de hepatocitos de trucha arco iris
Clofibrato	Regulador de lípidos	Inductor débil de EROD en cultivos de hepatocitos de trucha arco iris
Diazepam	Ansiolítico	Inhibición de la capacidad de los pólipos disecados de la cnidario <i>Hydra Vulgaris</i> para regenerar un hipostoma, tentáculos y un pie.
Digoxina	Glicósido Cardíaco	Inhibición de la capacidad de los pólipos disecados de la <i>Hydra Vulgaris</i> para regenerar un hipostoma, tentáculos y un pie.
Amlodipina	Bloqueador de los canales de calcio	Inhibición de la capacidad de los pólipos disecados de la cnidario <i>Hydra Vulgaris</i> para regenerar un hipostoma, tentáculos y un pie.

QUE PODEMOS HACER PARA EVITAR EN CIERTA MANERA QUE LOS FÁRMACOS USADOS EN MEDICINA VETERINARIA Y HUMANA AFECTEN AL MEDIO AMBIENTE?

#### CONTROL DE LA FUENTE

Las etiquetas de los medicamentos brindan información sobre el posible impacto ambiental, lo que permite a los médicos y veterinarios considerar el posible impacto ambiental al prescribir.

#### SEPARACIÓN EN ORIGEN

Separación de los desechos hospitalarios de otros desechos para permitir un tratamiento específico; separación de orina de material sólido

Separación de animales tratados de animales no tratados

Cambios en las prácticas de tratamiento y cría –

Asesoramiento al usuario sobre el uso y métodos de cría para reducir la exposición ambiental; por ejemplo, no se debe permitir que los animales de pastoreo estén cerca de cuerpos de agua durante X días después de la administración

Tratamiento de agua y lodos

Tratamiento de aguas residuales

La sorción elimina las fluoroquinolonas

La biodegradación elimina el bezafibrato, el sulfametoxazol, el ibuprofeno, el etinilestradiol, el diclofenaco

La ozonización elimina la estrona, los betabloqueantes, los antiflogísticos, los antibióticos

Almacenamiento de purines y lodos; por ejemplo, la tilosina se degrada muy rápidamente durante el almacenamiento de la lechada, por lo que este podría ser un mecanismo para reducir las cantidades liberadas al suelo.

Buenas prácticas agrícolas

Por ejemplo, los lodos y purines deben aplicarse a la tierra como una buena práctica agrícola y luego reducen el potencial de que las drogas contaminen las aguas superficiales y subterráneas. Eliminación

Consejos y mecanismos para la eliminación adecuada de medicamentos y envases no utilizados

PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ETIQUETADAS COMO PCs

**DECOZIN P-S**

INTERNACIONAL PRODE, S.A. DE C.V.

- **Descripción:**  
Sulfato de colistina, antibiótico específico para la prevención y tratamiento de la colibacilosis y la salmonelosis en todas las especies.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Polvo
- **Sustancias Activas:**

**EQUI-GAN**

TORNEL, S.A., LABORATORIOS

- **Descripción:**  
Anabólico.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Sol. Inyectable
- **Sustancias Activas:**

**FLAVOMAX 80**

QUIMICA Y ALIMENTACIÓN, S.A. DE C.V.

- **Descripción:**  
Flavomicina, bambermicina o flavophospholipol, antibiótico promotor de crecimiento.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Premezcla
- **Sustancias Activas:**

**IMPLEMAX**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor del crecimiento para finalizar la engorda de ganado bovino
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

**K-TON-12**

TORNEL, S.A., LABORATORIOS

- **Descripción:**  
Estimulante metabólico.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Sol. inyectable
- **Sustancias Activas:**

**MEGACLOX BG 6**

PISA AGROPECUARIA, S.A. DE C.V.

- **Descripción:**  
Promueve el crecimiento, favoreciendo la síntesis de proteínas.

- **Formas Farmacéuticas:**  
Comprimido
- **Sustancias Activas:**

#### **MICRONUTRIENTE AL**

PECUARIUS LABORATORIOS, S.A. DE C.V.

- **Descripción:**  
Promotor de crecimiento
- **Formas Farmacéuticas:**  
Polvo para reconstituir
- **Sustancias Activas:**

#### **PHYTMAX BEEF CATTLE**

KARIZOO LABORATORIOS, S.A. DE C.V.

- **Descripción:**  
Aditivo promotor del crecimiento
- **Formas Farmacéuticas:**  
Polvo
- **Sustancias Activas:**

#### **PROMOFER**

HALVET, S.A. DE C.V., LABORATORIOS VETERINARIOS

- **Descripción:**  
Estimulante del crecimiento. Auxiliar en el tratamiento de anemia. Sulfato ferroso, glucosa.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Solución oral
- **Sustancias Activas:**

#### **RALGRO**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor de crecimiento para ganado
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

#### **REVALOR**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor del crecimiento para finalizar la engorda de novillos, toretes, vaquillas y vacas de desecho en corral de engorda
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

### **REVALOR G**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor del crecimiento para iniciar la engorda de becerros machos y hembras en corral y pastoreo.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

### **REVALOR H**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor del crecimiento para finalizar la engorda de bovinos hembras y machos castrados en corral
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

### **REVALOR XR**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor del crecimiento.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

### **REVALOR XS**

MSD/SALUD ANIMAL

- **Descripción:**  
Promotor del crecimiento.
- **Formas Farmacéuticas:**  
Implante
- **Sustancias Activas:**

### **TOP B15+3**

TORNEL, S.A., LABORATORIOS

- **Descripción:**  
Vitamínico
- **Formas Farmacéuticas:**  
Sol. inyectable
- **Sustancias Activas:**

### **ZIPAMIX**

PISA AGROPECUARIA, S.A. DE C.V.

- **Descripción:**

Indicado en ganado bovino de engorda en etapa de finalización para aumentar la tasa de ganancia de peso y mejorar la conversión alimenticia.

- **Formas Farmacéuticas:**  
Solución oral
- **Sustancias Activas:**