

DIRECCIÓN DE DOCENCIA

FACULTAD DE CIENCIAS
VETERINARIAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

TEXTO DE APOYO A LA DOCENCIA



Universidad de Concepción



AUTOR:
Rubén Pérez Fernández



2010 FARMACOLOGIA VETERINARIA
Universidad de Concepción

Registro Propiedad Intelectual N° 138.478

I.S.B.N. 956-8029-50-8

Edición mayo 2010

Impresión:
Talleres Dirección de Docencia
Edmundo Larenas 64-A
Barrio Universitario
Concepción

IMPRESO EN CHILE / PRINTED IN CHILE

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS
VETERINARIAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS



FARMACOLOGÍA VETERINARIA

TEXTO DE APOYO A LA DOCENCIA

AUTOR:
Rubén Pérez Fernández

AÑO: 2010

Capítulo 1

INTRODUCCION A LA FARMACOLOGIA

FARMACOLOGÍA. En su sentido amplio es la ciencia que estudia los **fármacos**, entendiéndose por tales, "*a toda sustancia biológicamente activa de origen natural o semisintético capaz de modificar la funcionalidad de los tejidos en los seres vivos, animales o vegetales*".

Entre los fármacos y los seres vivos existe una interacción en el sentido de que el fármaco modifica el estado funcional del ser viviente y este cambio cualitativo es lo que denominamos **acción farmacológica**, a su vez, el organismo es capaz de modificar la estructura química del fármaco, mediante procesos bioquímicos, (biotransformación) lo que determina un cambio o el término de la acción farmacológica.

Por otra parte, la farmacología comprende el conocimiento de la historia, el origen, propiedades físicas y químicas, composición, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismo de acción, absorción, distribución, biotransformación, excreción, además de los usos terapéuticos o no de los fármacos.

Droga. Un producto natural que cumple con los requisitos de fármaco pero que no se trata de una sustancia química pura y definida, sino de una mezcla poco elaborada y de características variables según su origen geográfico y/o estacional Ej. Opio, polvos de hoja de Digital, Curare.

Desde el punto de vista médico, **droga o fármaco** "*es toda sustancia que puede utilizarse para la curación, mitigación o prevención de las enfermedades del hombre y los animales*".

Medicamento. Es un fármaco utilizado en la prevención, curación, alivio o diagnóstico de la enfermedad.

Tóxico. Es un fármaco, medicamento o cualquier compuesto químico de uso doméstico o industrial, que usual o accidentalmente pone en peligro la salud del hombre o los animales.

Forma farmacéutica. Producto elaborado en la industria farmacéutica que contiene fármacos ya sean naturales, semisintéticos o sintéticos, más sus respectivos aditivos (solventes, edulcorantes, etc.), que vienen en diversas presentaciones para ser administradas al hombre o los animales.

ORIGEN DE LOS FÁRMACOS

El origen de los fármacos puede ser **natural** obteniéndose estos de los diferentes reinos de la naturaleza, pero además muchos fármacos son producidos por síntesis.

Por su interés histórico deben mencionarse otras fuentes de fármacos así como por el hecho de que muchos son aún de uso común en terapéutica y se obtienen de los reinos naturales: *animal*, *vegetal* y *mineral*. Algunas de estas fuentes siguen siendo importantes porque son *económicas*, porque las estructuras químicas de sus principios activos no están definidas o a causa de la dificultad de su síntesis.

Reino mineral. Los fármacos de origen mineral se obtienen sustancias purificadas como: el sulfato ferroso, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, caolín y cloruro sódico.

Reino animal. Entre los fármacos obtenidos de los animales que han sido sacrificados para carne se incluyen la adrenalina, las sales biliares, la heparina, la insulina, el extracto de tiroides y las gonadotrofinas.

Reino vegetal. Las plantas han sido una importante fuente de fármacos a través de la historia. Solamente a partir de 1950 la síntesis química ha desplazado al reino vegetal, como origen de fármacos. Numerosas plantas contienen agentes farmacológicos altamente activos que son de gran valor en terapéutica.

Las plantas contienen numerosos compuestos químicos, muchos de los

cuales tienen pocas acciones en el animal, excepto por su valor nutritivo. Estos son: azúcares, almidones, proteínas, celulosa, lignina, clorofila y sales inorgánicas.

Un grupo interesante de compuestos que tienen acciones toxicológicas y farmacológicas importantes lo constituyen los **alcaloides**, *sustancias básicas nitrogenadas solubles en el alcohol y algunos otros solventes orgánicos, pero insolubles en el agua*. Si la molécula contiene oxígeno, los alcaloides son sólidos (morfina, atropina, pilocarpina, estricnina); si no tienen oxígeno, los alcaloides son líquidos (nicotina). Tratando un alcaloide con un ácido se produce una sal hidrosoluble. Por ejemplo, el sulfato de morfina o el clorhidrato de morfina que pueden disolverse en agua estéril para la inyección intravenosa (IV). *Los alcaloides como clase son precipitados por las sales de los metales pesados, yodo y ácido tánico*. Esto es importante de conocer para evitar incompatibilidades en las asociaciones de fármacos y para el tratamiento de las intoxicaciones por alcaloides. El ácido tánico puede administrarse oralmente para precipitar los alcaloides y, en consecuencia, reducir o impedir su absorción por el tracto gastrointestinal (GI).

Los **glucósidos** son varios azúcares combinados con otras estructuras orgánicas mediante un **enlace éter**. Estos compuestos son neutros y no forman sales. Generalmente son solubles en alcohol pero no en agua. Ejemplos son la digoxina, ouabaina y la estrofantidina.

Los **taninos** son sustancias no nitrogenadas de origen vegetal, solubles en agua y alcohol, que producen un efecto astringente y que forman precipitados con *sales metálicas, proteínas y alcaloides*. Químicamente son derivados fenólicos unidos por lo general a la glucosa.

Los **aceites** que se encuentran en las plantas son de dos tipos: fijos y volátiles. Los **aceites fijos** son estables porque no se evaporan cuando se exponen al aire. Ejemplos son el aceite de ricino, aceite de linaza y aceite de semilla de algodón. Los **aceites volátiles** o esencias, son líquidos oleosos, volátiles que se diferencian de los aceites fijos porque se evaporan fácilmente. Son ejemplos: el aceite de clavo (eugenol), la trementina, el aceite de eucalipto y el aceite de menta.

SUBDIVISIONES DE LA FARMACOLOGIA

La farmacología abarca diversos campos que comprende:

- a) **Farmacognosia.** *Estudia el origen, caracteres, estructura anatómica y composición química de las drogas crudas, todo lo cual sirve para su identificación.* Entendiéndose por droga cruda o bruta, aquellas sustancias que no han sufrido ningún proceso de elaboración y entre ellas se incluye principalmente los tejidos de organismos vegetales o animales, así como los jugos obtenidos de ellos, en estado fresco o seco. Actualmente constituye una disciplina de carácter secundario, porque:
 1. Para su empleo los fármacos se presentan ya elaboradas en forma de poder administrarse fácilmente al paciente.
 2. Se han reemplazado la mayoría de las drogas vegetales por sustancias sintéticas.
- b) **Farmacodinamia.** Es el estudio de la acción de los fármacos sobre los organismos vivos, animales y humanos, así como el destino de aquellos, en estos organismos. Entendiéndose por **Acción de los Fármacos** la modificación de las funciones orgánicas que producen los mismos y por **destino de los fármacos** a los cambios que sufren estos en el organismo.
- c) **Farmacocinética.** Comprende el estudio de los mecanismos que posibilitan la permanencia de un fármaco en el organismo además de la relación existente entre la permanencia y los efectos que el fármaco produce. La farmacocinética comprende la descripción matemática del destino y los cambios temporales en la concentración de los fármacos dentro del organismo.
- d) **Farmacometria.** Es el estudio de la cuantificación de la actividad biológica de un fármaco, con tendencia a la determinación de las más correctas dosificaciones.
- e) **Farmacoterapia.** Es el estudio de la utilización racional de los fármacos en el tratamiento de las enfermedades del hombre y los animales. Es decir la farmacoterapia estudia las respuestas de los organismos vivos a las drogas en presencia de enfermedad.

- f) **Toxicología.** Es el estudio de los tóxicos o venenos y su acción en el organismo animal.
- g) **Terapéutica.** Es el arte de aplicar los medicamentos y otros medios que pueden ser físicos (fisioterapia) o dietéticos (dietoterapia) para el tratamiento de las enfermedades. También, se le puede definir como el conjunto de normas que utiliza el clínico para solucionar un determinado cuadro patológico.

IMPORTANCIA DE LA FARMACOLOGIA EN MEDICINA

1. Hoy en día en la práctica médica, un paciente debe ser, con posterioridad al diagnóstico, tratados con medicamentos apropiados.
2. Actualmente el número de medicamentos usados en la práctica médica es muy grande y estos no podrán ser aplicados en forma inteligente y segura sin conocer la farmacología de ellos
3. En la investigación, los fármacos se utilizan cada vez más como herramientas químicas para aclarar mecanismos funcionales básicos.
4. Una buena comprensión de la farmacología debe brindar al profesional médico, una actitud crítica y permitirle seleccionar con lógica las excelencias atribuidas a diversos preparados medicamentos presentados por las distintas casas comerciales.



Capítulo 2

FARMACODINAMIA

Acción de los fármacos en el organismo. La farmacodinamia comprende el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. La **acción farmacológica** es el proceso por el cual un fármaco lleva a cabo la modificación de una función fisiológica o proceso bioquímico, preexistente en el organismo vivo. Ejemplo, la acción depresora del centro respiratorio producido por la morfina.

La parte del organismo en la cual el fármaco actúa y desde donde se inicia la serie de cambios fisiológicos y bioquímicos que son característicos de él, es conocido como el **sitio de acción o biofase**.

El medio por el cual un fármaco inicia la serie de eventos, medidos u observados como un efecto es el **mecanismo de acción**.

El mecanismo de acción de muchos fármacos se piensa que implica una interacción química entre este y un componente tisular funcionalmente importante denominado **RECEPTOR**. El hipotético receptor es considerado como *"un constituyente tisular macromolecular con el cual el fármaco interactúa para producir un efecto biológico específico"*. También al receptor se le define como *"aquel sitio específico de una célula que luego de interactuar con el agonista posee la capacidad de iniciar una serie de procesos o de reacciones enzimáticas en cascada conducentes a una respuesta o efecto farmacodinámico"*.

Solo la consecuencia inicial de la combinación fármaco receptor es correctamente considerada la acción del fármaco, los eventos sucesivos son propiamente llamados **efectos del fármaco**, que son las manifestaciones de la acción farmacológica que pueden apreciarse mediante los sentidos o a través de instrumentos.

Los efectos de los fármacos son cuantitativos, ningún fármaco puede inducir una respuesta a un tejido de la cual este no es naturalmente capaz.

INTERACCION FARMACO RECEPTOR.

Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo; dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción al fármaco. La afirmación de que el receptor de un fármaco puede ser cualquier componente macrocelular funcional del organismo ha tenido varias consecuencias importantes. Una de ellas consiste en que el fármaco *es capaz de modificar la velocidad con que ocurre cualquier función corporal, y otra, que no genera efectos, sino modula las funciones.*

El término “**receptor**” se ha aplicado en forma práctica para denotar cualquier macromolécula celular con la cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos. Entre los receptores más importantes están las proteínas celulares cuya función normal es servir de *receptores de ligandos endógenos* corrientes en particular *hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores y autacoides*. La función de tales *receptores fisiológicos* consiste en la unión al ligando apropiado (**afinidad**), y la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula “blanco”.

Una consecuencia de la interacción fármaco-receptor es la activación de una cascada de señales intracelulares (secuencia de reacciones que amplifican la señal original), que conduce a la producción de una molécula intracelular reguladora en el citosol de la célula blanco. En este esquema el fármaco o el neurotransmisor endógeno se denomina *mensajero extracelular* o *primer mensajero*. La molécula reguladora intracelular o complejo molecular que aparece como resultado de la interacción fármaco-receptor, se denomina *mensajero intracelular* o *segundo mensajero*. Por lo tanto, la acción de muchos fármacos depende de la formación o producción de un segundo (o incluso un tercer) mensajero en la célula blanco. Se conoce como sistema de *receptor-efector* o *vía de transducción de señales* al conjunto de receptor, su “*blanco*” o sitio celular y cualquier molécula intermediaria.

Blancos celulares que modulan la acción de fármacos.

Toda macromolécula del organismo puede ser considerada como blanco potencial de los fármacos. En la práctica, si se trata de modificar el funcionamiento de una célula, las proteínas representan la casi totalidad de

los sitios de unión responsables del efecto de los fármacos. Estas proteínas blancas pueden ser clasificados según su rol particular en la célula.

- Rol de receptor de un mediador del organismo.
- Rol en el paso de transmembrana de un ión o de un metabolito.
- Rol enzimático en una vía metabólica.
- Rol en la regulación de la transcripción génica.

1. Rol de receptor de mediadores de las proteínas blanco. Las proteínas blanco permiten a la célula captar los mensajes emitidos por otra célula bajo la forma de un mediador o mensajero. Estos mediadores pueden ser de origen neuronal (neuromediadores o neurotransmisores). En este caso, los mediadores actúan en la proximidad inmediata de su lugar de secreción. Ciertas células secretan mediadores que alcanzan la vía sanguíneas para actuar mas lejos de su lugar de secreción. Estas son, por definición, las hormonas. Algunas de estas hormonas pueden actuar en la vecindad de las células secretoras y son las denominadas “autacoides” o simplemente hormonas locales.

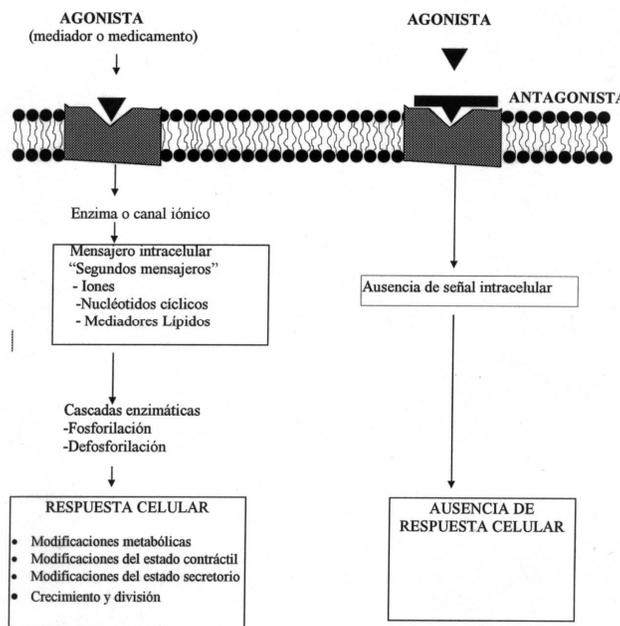


Figura 2- 1. Mecanismo de acción de agonistas y antagonistas farmacológicos.

Las comunicaciones celulares reguladas por todos estos mediadores

permiten el funcionamiento armonioso del organismo. En algunas patologías una de estas comunicaciones puede estar perturbada. Uno de los medios de restablecer esta armonía es concebir un fármaco susceptible de sustituir al mediador que es deficiente. El fármaco va a unirse al receptor del mediador y jugar el rol de este último (Figura 2-1). En este caso el fármaco es calificado como **agonista** del receptor (por analogía el mediador es calificado como *agonista fisiológico*).

En otro caso puede haber un exceso de comunicación asociado a un exceso de mediador. Es preciso entonces concebir un **antagonista** del receptor es decir:

- Una molécula que se une al receptor en lugar del mediador sin estimular el receptor (*antagonista competitivo*), o
- Una molécula que se une al receptor sin impedir la unión del mediador sino que inhibe la activación del receptor consecutiva a esta unión (*antagonista no competitivo*).

Los receptores de la mayoría de los mediadores son principalmente proteínas de transmembrana de la membrana plasmática. Estos mediadores estimulan la célula sin penetrarla. Los diferentes receptores de la membrana plasmática pueden ser reagrupados en varias superfamilias gracias a su analogía de estructura y función (Figura 2-2).

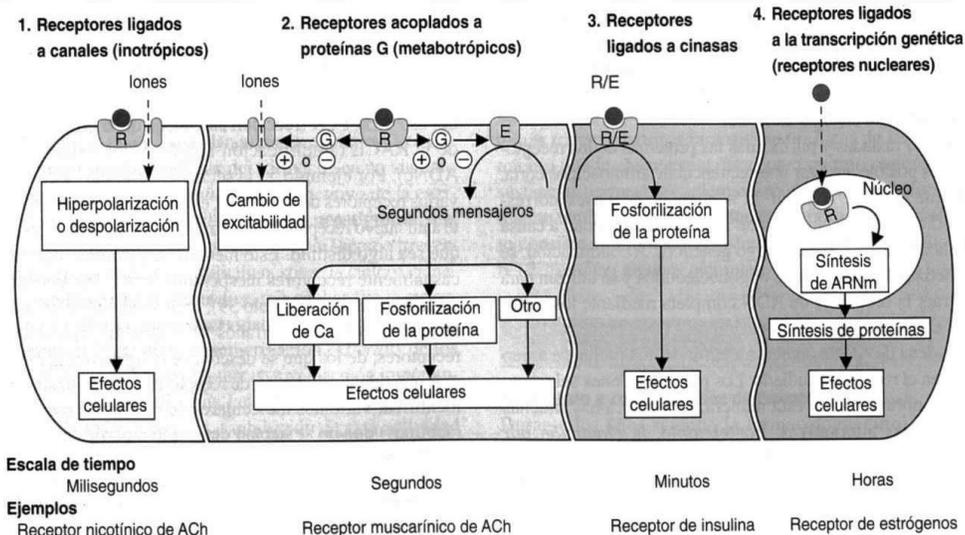


Figura 2-2. Diferentes tipos de receptores farmacológicos asociados a la actividad celular.

- La superfamilia más amplia corresponde a los **receptores acoplados a la proteína G**. En este caso el receptor de transmembrana que fija el mediador está asociado a una “proteína G” citosólica que transmite el mensaje a un efector o proteína efectora, la que puede tener un rol enzimático o un rol de transporte iónico.
- La segunda superfamilia está constituida por los **receptores enzimáticos**. En este caso, una sola proteína realiza el rol de receptor y el rol enzimático. El mediador se une a la parte extracelular de la proteína estimulando una actividad enzimática en el extremo intracelular.
- La tercera superfamilia corresponde a los **receptores de canales**. En este caso, el rol de receptor y el rol de transporte iónico están asociados. La unión de los mediadores controla el estado de apertura del canal iónico.
- La cuarta superfamilia está representada por los **receptores que regulan la transcripción genética**. La regulación de la transcripción del ADN mediada por receptores es característica de las hormonas esteroidales (corticoides) y tiroideas. La mayoría de los receptores se localizan en el núcleo y todos los ligandos son compuestos lipofílicos que pueden cruzar la membrana celular fácilmente.

Receptores acoplados a las proteínas G.

Estos receptores representan una clase importante de proteínas de transmembrana pudiendo ser activadas por agonistas de naturaleza diversa, donde se encuentran los **neuromediadores** como la acetilcolina y las aminas biógenas (dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina, histamina), los **nucleótidos purinérgicos** como la adenosina, los **neuropéptidos** (neuroquininas, endotelinas), las **hormonas peptídicas** (bradicinina, vasopresina) y los **mediadores lipídicos** (leucotrienos, derivados prostanoicos), además de **agentes físicos** que intervienen en la percepción sensorial visual u olfativa.

Tres componentes de distinta naturaleza proteica intervienen en la transmisión de la información entre el medio extracelular y el citoplasma: **el receptor, la proteína G y el efector**.

-**El receptor** es una proteína de transmembrana que fija el ligando proveniente del medio extracelular.

- **La proteína G**, se denomina así porque ella fija e hidroliza el GTP en el transcurso de su ciclo funcional, está localizada sobre la superficie citoplasmática de la membrana y está constituida por tres sub-unidades, α , β , γ .

- **El efector** puede ser un canal iónico (canal de Na^+ , K^+ o Ca^{++}), o una enzima . A nivel de la retina esta enzima es una fosfodiesterasa que transforma el GMP cíclico en 5GMP. Generalmente la enzima efectora (adenil-ciclase, fosfolipasa C, fosfolipasa A_2) asegura la formación de segundos mensajeros, (AMP cíclico, diacilglicerol e inositol trifosfato, ácido araquidónico, respectivamente). Los segundos mensajeros van a modular los mecanismos de fosforilación de proteínas directamente responsables de los efectos celulares observados.

Estructura y función de las proteínas G.

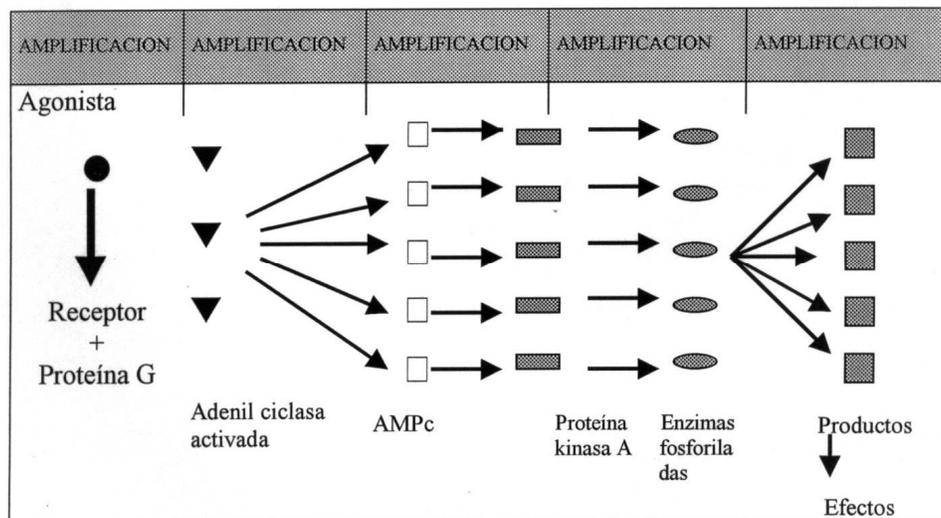


Figura.2-3. Proceso de amplificación de una señal biológica generada por la interacción "mediador- receptor- proteína G - efector.

Las proteínas G modulan la transducción de la activación de un receptor por un agonista, es decir el acoplamiento del receptor a un efector (enzima o canal iónico) para producir una respuesta celular particular. Ellas representan el primer componente de la cascada de amplificación celular resultante de la unión de un agonista a su receptor. Efectivamente, la

transducción de una señal extracelular por el sistema “receptor-proteína-efector” se acompaña de un proceso de amplificación del mensaje. La activación del efector (enzima) se traduce en la síntesis de numerosas moléculas de segundos mensajeros donde cada uno irá a su turno, a activar otras enzimas. La intervención de segundos mensajeros permite una diversificación de blancos celulares. Lo que resulta en una prolongación del período de respuesta de la célula en relación al período de unión entre el agonista y su receptor. Un ejemplo de cascada de amplificación es resumida en la figura 2-3.

Las proteínas G de la familia Gs, cumplen diversas funciones como la activación de la adenil-ciclasa y los canales de calcio por intermedio de la sub-unidad α . Todas las proteínas Gs son inhibidas por la toxina del cólera que las ADP-ribosila.

Ciclo funcional de las proteínas G. La transferencia de información entre el receptor activado por el agonista y el efector pasa por ciclos de activación /inactivación de la proteína G (Figura 2-4).

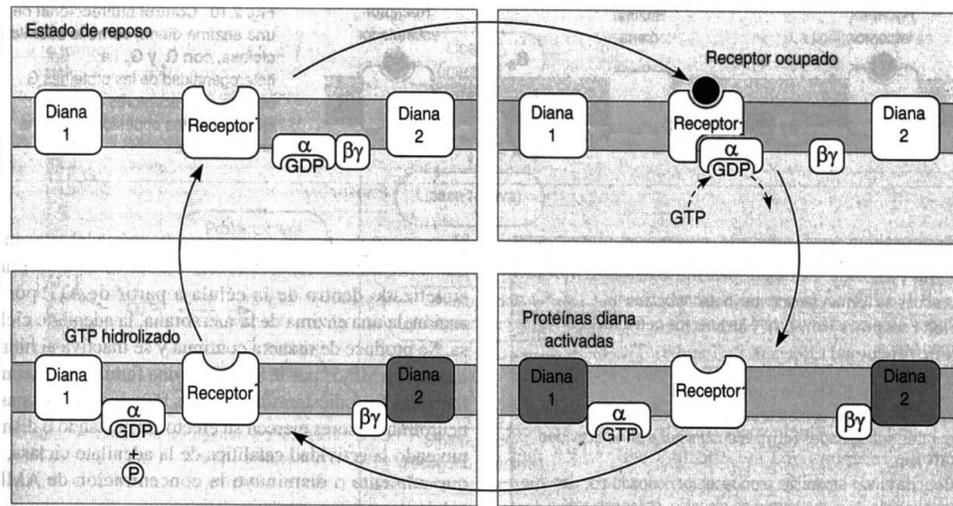


Figura 2-4: Mecanismo de acción de la adenilciclasa por la activación de un receptor a los segmentos de transmembrana acoplados a una proteína Gs

Etapa I-II la unión del agonista induce un cambio conformacional del receptor que favorece la formación del complejo receptor-proteína Gs. Etapa II-III: El GDP unido a la proteína G es expulsado y una molécula de GTP se fija sobre la proteína

Gs. Esta unión de GTP induce una disociación de las sub-unidades α y $\beta\gamma$ de la proteína G. Etapa III-IV: La sub-unidad $G\alpha$ se va a unir a la adenil-ciclasa y estimular la formación de AMPc: El agonista enseguida se disocia del receptor.

Etapa IV-V : La hidrólisis de GTP representa el freno para la activación de la adenilciclasa. Esta hidrólisis va a provocar la disociación de $G\alpha$ de la adenilciclasa y favorecer una nueva asociación de la $G\alpha$ con $G\beta\gamma$ y el regreso al estado inicial.

Receptores de enzimas. En sentido estricto se trata de una proteína de transmembrana de la membrana plasmática que puede en algunos casos ser polimérica: como por ejemplo el receptor de insulina. La extremidad extracelular liga al mediador mientras que el lado intracelular está provisto de actividad enzimática, que puede ser: guanilil ciclasa (sintetiza GMPc a partir de GTP), tirosil kinasa (fosforila residuos tirosil de diversas proteínas) o tirosil fosfatasa (desfosforila proteínas fosforiladas en los residuos tirosil).

Receptores de canales. Se trata de receptores neuromediadores que permiten la transmisión de señales entre dos células nerviosas (*unión sináptica*) o entre una célula nerviosa y una célula de otro tipo (por ejemplo, *unión neuromuscular*). Estos receptores tienen una función asociada de **canal iónico**, al igual que los receptores anteriores cumplen una función enzimática. Su estimulación no requiere de la entrada del agonista a la célula. La apertura de los receptores de canales, al igual que la apertura de los canales iónicos, permiten el paso mas o menos selectivo de iones hacia el lado de la membrana donde están menos concentrados, es decir en el sentido de la gradiente iónica (Figura 2-5).

Los receptores de esta familia están formados de varias sub-unidades polipeptídicas estrechamente asociadas. Dos clases pueden ser distinguidas

1. Los **receptores de mediadores excitatorios** donde la estimulación provoca una despolarización de la célula responsable de su activación (por ejemplo la propagación del potencial de acción y secreción de un mediador por una neurona o una contracción en el caso de la célula muscular). Los receptores involucrados son: el receptor nicotínico de la acetilcolina, el receptor 5-HT₃ de la serotonina y, los receptores de los aminoácidos excitatorios (ácido glutámico y aspártico). Todos estos receptores de canales son permeables a los cationes monovalentes y divalentes (principalmente Na^+ , pero también K^+ , Ca^{++} y Mg^{++}).

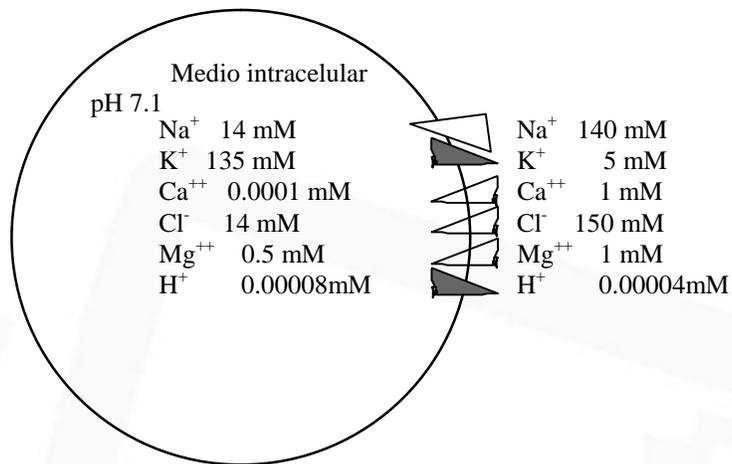


Figura 2-5: Repartición de iones entre un lado y otro de la membrana plasmática de una célula eucariótica.

1.1. Receptor nicotínico de la acetilcolina: El receptor de la acetilcolina es una estructura polimérica que incluye en su estructura un canal selectivo para el paso de cationes Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺. Están localizados en el sistema nervioso central, en los ganglios del sistema nerviosos autónomo y en la musculatura esquelética de los mamíferos (placa motora). El potencial de acción provoca la liberación de un quantum de acetilcolina por la extremidad nerviosa por un mecanismo de exocitosis.

En ausencia de acetilcolina, el receptor está en un estado que no permite el paso de iones. La apertura del canal se realiza luego de la unión de la acetilcolina al receptor. Ello permite la difusión principalmente de Na⁺ desde la sinapsis hacia el citoplasma produciendo una despolarización de la membrana postsináptica. Si la despolarización es suficientemente importante ella provocará la propagación de un potencial de acción (interacción nervio - nervio) o la contracción de un músculo estriado (interacción nervio- músculo).

1.2. Receptores de aminoácidos excitatorios. Los aminoácidos excitatorios se encuentran principalmente en el sistema nervioso central de los vertebrados, ellos son el ácido glutámico (Glu) y el ácido aspártico (Asp), los que se encuentran principalmente bajo su forma ionizada: L - glutamato y L- aspartato. El L-glutamato es el más importante y generalmente cuando se refiere a los receptores de glutamato se subentiende

que son los receptores a los aminoácidos excitatorios. Estos receptores son a veces denominados como “receptores ionotropos” en oposición a los receptores “metabotropos”. Estos últimos comprenden los receptores mGluR₁ y mGluR₂ los cuales están acoplados a la proteína G. La estimulación de los receptores mGlu R₁ produce la inhibición de la adenilciclasa, mientras que la de los receptores mGlu R₂ produce la activación de la fosfoinositidasa (fosfolipasa C).

Receptores 5HT₃ de la serotonina. La clasificación de los receptores de la serotonina ha sido relativamente difícil de establecer. La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT) posee varios receptores distintos denominados 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄. Todos los receptores, excepto el 5HT₃, están acoplados a la proteína G. El receptor 5HT₃, a diferencia de los otros receptores de la serotonina, es oligomérica y presenta una función de canal iónico permeable a los cationes. Los antagonistas de receptores 5HT₃ son utilizados como antivomitivos luego del tratamiento de quimioterapia anticancerosa.

2. Receptores de mediadores inhibitorios. Los **receptores de mediadores inhibitorios** en los que la estimulación provoca una hiperpolarización que disminuye la excitabilidad de la célula. Este grupo está formado por los **receptores A del ácido gamma amino butírico (GABA)** y los **receptores de glicina**. Estos receptores de canales son selectivos para aniones (especialmente Cl⁻, CH₃COO⁻, PO₄⁻).

El **ácido gamma amino butírico (GABA)** y la **glicina** son los neuromediadores inhibitorios que regulan negativamente la transmisión nerviosa en el sistema nervioso central (SNC). La unión del GABA y la glicina a sus receptores respectivos, *desencadena la apertura selectiva de un canal de cloruro*, es decir produce un *aumento de la conductancia al cloro* (entrada de cloro) provocando una *hiperpolarización* que contrarresta la despolarización inducida por mediadores excitatorios.

2.1. Receptor de GABA. El GABA posee dos tipos de receptores, los receptores de canales sensibles a la bicuculina (receptor GABA_A) y los receptores insensibles a la bicuculina que están acoplados a la proteína G (receptores GABA_B).

Los receptores GABA_A son el sitio de acción de numerosos fármacos que

potencian la acción del GABA en aumentar la frecuencia de apertura del canal (benzodiazepinas) y la duración de esta apertura (barbitúricos). Las benzodiazepinas clásicas poseen propiedades ansiolíticas, miorrelajantes y sedativas. Ellas son denominadas agonistas GABA. Las benzodiazepinas y los barbitúricos son efectores alostéricos de los receptores GABA_A. Estos receptores son antagonizados por la picrotoxina.

2.2. Receptor de Glicina. La glicina como neuromediador está localizado principalmente en la médula espinal y el tronco cerebral, su antagonista selectivo es la *estricnina*. La glicina es considerada un neuromediador inhibitorio de la transmisión nerviosa. Ella presenta propiedades anticonvulsivantes.

SISTEMA DE SEGUNDOS MENSAJEROS ACTIVADOS POR RECEPTORES.

Un amplio número de receptores utilizan un sistema de segundos mensajeros para sus mecanismos de transducción de señales de transmembrana. En estos sistemas, la unión ligando-receptor resulta en una secuencia de reacciones, generalmente dentro de la membrana, que incluye la activación o inhibición de una enzima que controla la formación de los segundos mensajeros. Estos mensajeros pueden moverse dentro de la membrana o dentro del espacio intracelular y/o modificar la actividad de las vías de señales intracelulares. El **adenosin monofosfato cíclico (AMP_C)** y el **inositol trifosfato (IP₃)** son los principales segundos mensajeros.

Adenosin monofosfato cíclico (AMP_C). En los sistemas que utilizan AMP_C como segundos mensajeros, la unión del ligando al receptor resulta de la activación o la inhibición de la *adenilciclasa*, la enzima que cataliza la formación de AMP_C a partir de ATP. El mecanismo involucra proteínas G intermediarias. Ejemplos de receptores que activan la adenilciclasa están: *receptores β- adrenérgicos, histamina H₂ y D₁ de dopamina*. Mientras que la inhibición de la adenilciclasa ocurre con la activación de los receptores *M₂ muscarínicos, alfa 2 adrenérgicos, D₂ de dopamina, μ y δ opiáceos y GABA_B*

El otro sistema de generación de segundos mensajeros activados por la unión ligando-receptor involucra a la enzima **fosfolipasa C**. Esta enzima tipo fosfodiesterasa cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana conocidos como fosfoinosítidos. La hidrólisis libera dos compuestos **IP₃** y

diacil glicerol (DAG) los cuales actúan como segundos mensajeros. Ejemplos de receptores que utilizan este sistema de señales incluyen: *alfa-1 adrenérgicos*, *muscarínicos* M_1 , M_3 y $5-HT_2$ de *serotonina*.

La activación de la **fosfolipasa C** por los receptores ocurre por un mecanismo análogo al utilizado para activar la **adenilciclasa**. La principal vía es la activación de la sub-unidad alfa de la proteína Gq por el receptor, la cual interactúa directamente con la fosfolipasa C. La proteína G activada aumenta la actividad de la fosfolipasa C e incrementa significativamente la tasa de hidrólisis del *fosfatidil inositol 4,5- difosfato* (PIP_2). Los 2 segundos mensajeros formados son *inositol 1,4,5- trifosfato* (IP_3) y *1,2 diacil glicerol* (DAG). Las moléculas de DAG permanecen en la hoja interna de la bicapa lipídica, en la que pueden moverse lateralmente por difusión (fluidez de membrana). De este modo, el DAG se pone en contacto con una enzima unida a la membrana, la *proteína kinasa C*, o *kinasa C*. Por el contrario, el otro producto de la hidrólisis del PIP_2 , el PIP_3 , es soluble en agua y capaz de difundir desde la membrana hacia el citosol, donde interacciona con receptores específicos.

La acción del IP_3 , tras difundir hacia el interior de la célula, consiste en desencadenar la liberación de Ca^{2+} desde los compartimientos de almacén intracelular, tales como el retículo sarcoplasmático, hacia el citosol. El ión calcio actúa como otro mensajero regulando muchas funciones intracelulares; así si el IP_3 es considerado un segundo mensajero, el Ca^{2+} en este caso podría ser considerado un tercer mensajero (Figura 2-6).

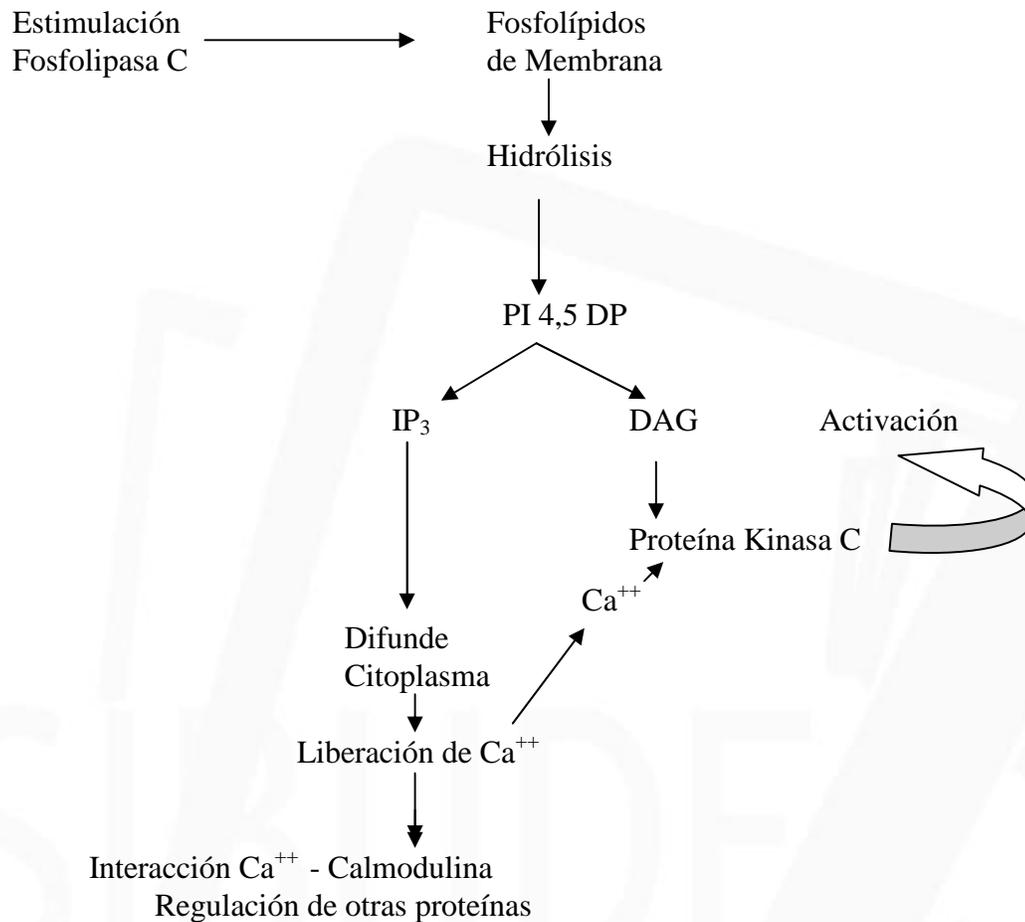


Figura 2-6. Sistema de segundos mensajeros derivados de la activación del fosfatidil inositol. PI 4,5 DP: fosfatidil inositol 4,5 difosfato. DAG: diacil glicerol; IP₃: inositol trifosfato.

Una acción directa importante del Ca²⁺ es la modulación de la enzima asociada a la membrana, la kinasa C. Aunque esta se presenta en el citosol y en la cara interna de la membrana celular, sólo se activa cuando está asociada a la membrana. Esta asociación es promovida por el Ca²⁺. La mayor influencia moduladora sobre la kinasa C es ejercida por el segundo mensajero, que permanece unido a la membrana, el DAG (Figura 2-6).

RELACION ENTRE LA CONCENTRACION DEL FARMACO Y SU EFECTO

Un efecto farmacológico es considerado como una consecuencia de la combinación reversible de las moléculas del fármaco con los receptores y el producto de esta relación se convierte en el estímulo.

FARMACO + RECEPTOR \longrightarrow COMPLEJO FÁRMACO/RECEPTOR $\xrightarrow{\text{Estímulo}}$ EFECTO

Un principio fundamental de la farmacología establece que la intensidad de una respuesta producida por un fármaco está en función de la dosis administrada. Esta relación entre la dosis y la respuesta puede interpretarse de dos maneras:

- a) En la medida que se incrementa la dosis, la magnitud (o la intensidad) de la respuesta también aumenta.
- b) A medida que aumenta la dosis, el número o proporción de animales que exhiben una respuesta particular también es incrementada.

Estas dos relaciones fundamentales entre dosis y respuesta han sido denominadas, **relación dosis-respuesta gradual (a) y cuantal** o del todo o nada (**b**), respectivamente.

a) **Relación dosis respuesta gradual o cuantitativa.** Son respuestas en las que se puede medir alguna propiedad o actividad, como por ejemplo la amplitud de una contracción muscular, el volumen de secreción de una glándula, el peso corporal, etc.

No obstante para que se produzca un efecto registrable es necesario que esa concentración sobrepase cierto nivel que se denomina umbral; cuando la concentración es inferior a dicho nivel (Sub-umbral), el receptor es indiferente a la presencia del fármaco. Por otra parte el efecto del fármaco no puede sobrepasar cierto límite máximo, pues se comprende que un músculo no puede disminuir ilimitadamente su longitud ni una glándula producir una cantidad ilimitada de secreción.

En los casos en que el efecto se modifica en forma continua y puede ser

registrado o medido, como ocurre por ejemplo, con las preparaciones de tejidos musculares que cambian de longitud o glándulas que cambian el volumen de su secreción por influencia de un fármaco, resulta posible estudiar la relación entre la concentración del fármaco y la magnitud del efecto. Cuando estos resultados se presentan gráficamente en un sistema de coordenadas cartesianas en que las abcisas representan el logaritmo de la concentración del fármaco y las ordenadas la magnitud del efecto se observa generalmente que entre la dosis umbral y la del efecto máximo, el efecto crece en forma de una S itálica simétrica (Figura 2-7).

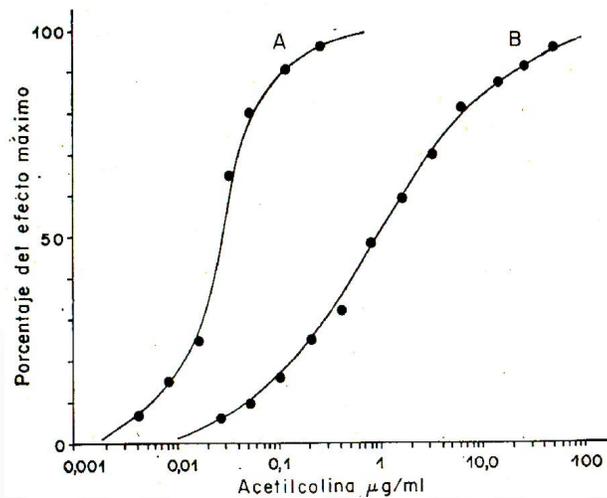


Figura 2-7. Curva dosis respuesta a la acetilcolina (en escala logarítmica) en tejidos aislados. La figura muestra la relación entre el logaritmo de la concentración de acetilcolina en un baño aislado y la magnitud del efecto expresado en porcentaje del efecto máximo. En ambos casos la relación sigue la curva mencionada pero cada uno presenta parámetros propios.

- b) **Relaciones dosis respuestas cuantales o del todo o nada.** Las respuestas en este caso solo pueden clasificarse como existentes o inexistentes, como muerte o convulsiones por ejemplo. Al trazar la curva, se coloca la dosis en la abcisa y en la ordenada el porcentaje de animales con respuesta farmacológica positiva, también en este caso la curva dosis-respuesta es sigmoidea (Figura 2-8).

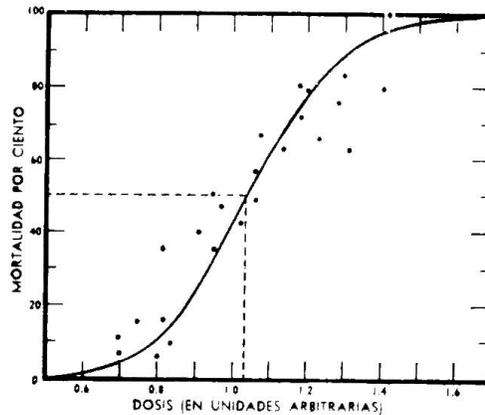


Figura 2-8. Curva dosis respuesta de tipo cuantal correspondiente a la toxicidad de la Meperidina en ratones. De esta curva característica se puede deducir la dosis que produce el efecto determinado en el 50% de los casos, denominándose dosis efectiva 50 (DE₅₀) siendo frecuente expresar la toxicidad de una droga en términos de la dosis que mata al 50% de los animales, es decir la dosis letal 50 o dosis letal media.

En farmacología experimental, es frecuente la medición, en una muestra, de la cantidad de individuos que presentan la aparición de un determinado efecto. Así tenemos efectos como: Letalidad, Toxicidad, Actividad, etc. con la determinación de las correspondientes dosis. Haciendo un estudio mediante este procedimiento y utilizando valores de DE (dosis efectiva) y DL (dosis letal) de un fármaco, se pueden determinar los rangos de dosis de un fármaco para sus posteriores usos terapéuticos (Figura 2-9).

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

Se determina así el índice terapéutico (IT) de un fármaco el cuál sería la razón existente entre la DE₅₀ y DL₅₀. Mientras mayor sea esta razón mayor será la seguridad que presenta un fármaco, tanto para sus efectos deseables como para la no aparición de efectos tóxicos.

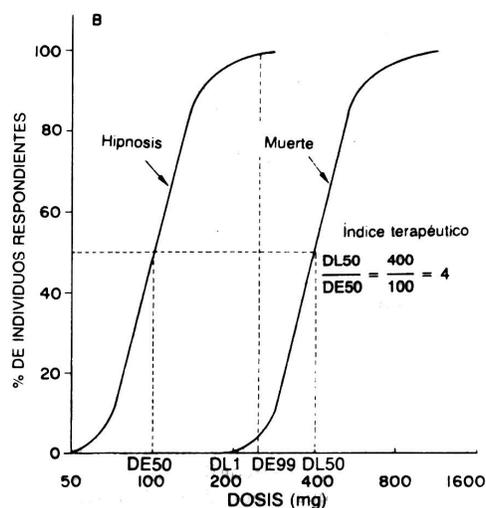


Figura 2-9. Relación dosis respuesta cuantitativa para la determinación del Índice terapéutico mediante la relación entre la dosis efectiva 50 (DE₅₀) y la dosis letal 50 (DL₅₀).

ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LA INTERACCION FARMACO - RECEPTOR

Como se ha señalado la acción de un fármaco, resulta de la interacción entre este y ciertas moléculas de la célula que constituyen los receptores, que son estructuras moleculares situadas en la biofase (generalmente en la superficie o bien en el interior de la célula efectora) con las cuales reacciona el fármaco para producir una respuesta determinada. Entendiéndose por **Biofase** a la vecindad inmediata donde se ubican los receptores. Sin embargo, para que el fármaco produzca una acción específica observada a través de un efecto deben transcurrir 3 etapas (Figura 2-10):

1. Lograr una concentración adecuada en la biofase, lo que incluye fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.
2. Interacción entre el fármaco y su receptor que da lugar a la formación de un estímulo.
3. Producción de un efecto como respuesta a dicho Estímulo (Figura 2-10).

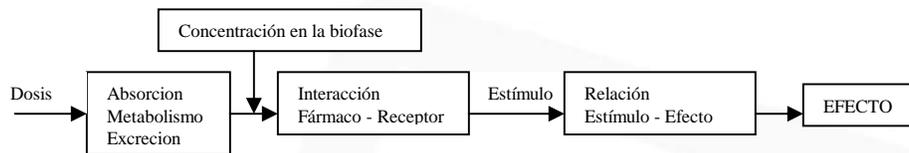


Figura 2-10. Proceso de la producción de un efecto farmacológico por un fármaco.

A.J Clarke (1885-1941), fue el primero en aplicar la ley de acción de masas a la relación dosis-respuesta postulando la teoría de ocupación de los receptores que señala, *que la respuesta a un fármaco depende del número de receptores ocupados por este*, es decir a la **magnitud de una respuesta (efecto farmacológico) a un fármaco es directamente proporcional al número de receptores ocupados por las moléculas de fármaco, con una máxima que corresponde a la ocupación de todos los receptores.**

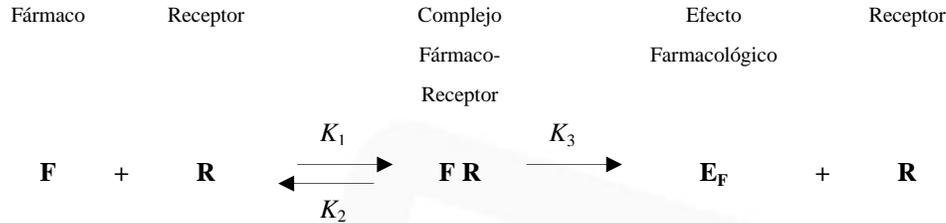
Todos los fármacos que son capaces de unirse con los receptores y dar lugar a respuestas farmacológicas se denominan agonistas y poseen dos características:

1. **La afinidad**, que es la capacidad de combinarse con los receptores
2. **La actividad intrínseca o eficacia**, que es la propiedad de inducir estímulos al unirse con los receptores y dar origen a una respuesta farmacológica (Figura 2-10).

Para aplicar la ley de acción de masas al fenómeno dosis-respuesta, deben hacerse dos importantes suposiciones:

- a) La respuesta al fármaco es directamente proporcional al porcentaje del total de receptores ocupados por este.
- c) Una fracción muy pequeña del total del fármaco está combinado con receptores.

(1)



K_1, K_2, K_3 : Constantes de velocidad de las reacciones

(2)

$$E_F = K_3 [RF] = \frac{K_3 [R_t]}{\frac{K_F}{[F]} + 1}$$

En que : $[R_t]$ = Concentración total de receptores = $[R+RF]$.
 K_F = Constante de disociación del complejo droga-receptor K_2/K_1 .
 $1/K_F$ = Constante de afinidad.
Si $K_3 = a$ = Actividad intrínseca o eficacia

$$(2a) E_F = a [RF] = \frac{a \cdot [R_t]}{\frac{K_F}{[F]} + 1}$$

Si E_m = Efecto máximo por ocupación total de receptores = $a [R_t]$

$$(3) E_F = \frac{E_m}{\frac{K_F}{[F]} + 1}$$

K_F = Recíproca de la constante de afinidad.

(4) $K_F = [F50]$ = Concentración del fármaco en el 50% del máximo.

Al combinarse el receptor R con un fármaco F originan un complejo Fármaco-Receptor, el que actúa sobre la célula, provocando un estímulo seguido de respuesta o efecto E_F , quedando libre el receptor. De esta forma se llega a la ecuación 2, en la que aparece la constante K_F (análoga a K_m o constante de Michaelis- Menten) cuyo recíproca $1/K_F$, mide la afinidad del fármaco por el receptor; además aparece otra constante en la ecuación (2a) deducida de la (2), que

mide la actividad intrínseca o eficacia.

Aplicando el mismo razonamiento que para el caso de las enzimas, se llega a la ecuación (3) en la que se considera el efecto máximo del fármaco - E_m similar a la ecuación Michaelis-Menten - y a la velocidad máxima V_m de la acción enzimática, así como a la determinación de K_F que corresponde a la concentración o dosis de fármaco que produce una respuesta igual al 50% del efecto máximo.

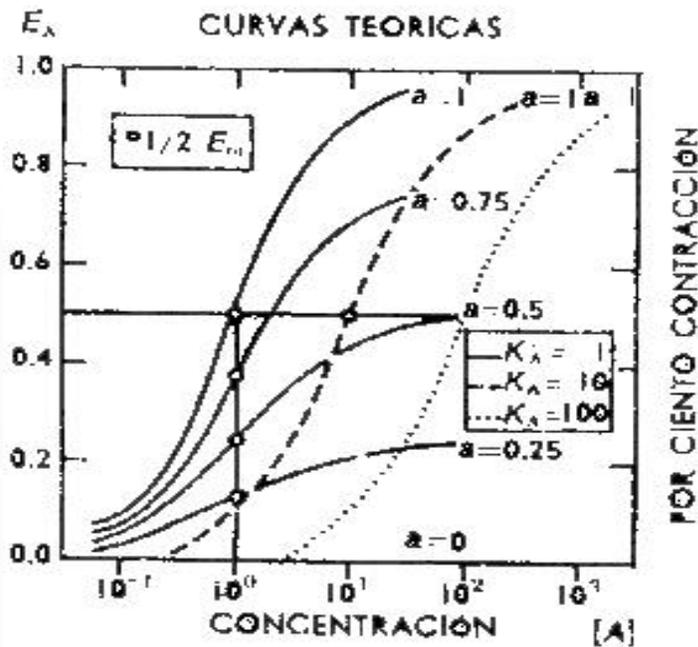


Figura 2-11. Curvas dosis respuesta aplicando la teoría de ocupación de receptores.
 a = Actividad intrínseca: Determina la pendiente de la curva.
 $K_{A,A',A''}$ = Constantes de afinidad.determinadas en el 50 % del efecto máximo ($E_m/2$).
 Para determinar la actividad intrínseca: Se considera igual a 1 para el fármaco con mayor actividad (respuesta máxima).
 $a = 1$: Agonista completo
 $a < 1$: Agonista parcial
 $a = 0$: Antagonista competitivo.

Al graficar el logaritmo de la concentración del fármaco (Figura 2-11) se obtiene una curva sigmoidea cuya pendiente depende de la actividad intrínseca (a) y cuya posición esta dada por la constante de afinidad (K_F), la determinación de esta última puede realizarse a nivel del 50 % o 0,5 del efecto máximo.

Para determinar la actividad intrínseca (α) se la considera igual a 1 para el fármaco con respuesta máxima y para los demás fármacos se relacionan sus efectos máximos con el de la primera. En este sentido debe señalarse que cuando la actividad intrínseca es 1 se trata de un **agonista completo**, mientras que si es menor que la unidad es un **agonista parcial** y si dicha actividad es cero (0), el fármaco no produce respuesta, se trata entonces de un **antagonista competitivo**, *pues a pesar de fijarse en los receptores, no da origen a ningún estímulo que condicione un efecto, pero por ocupar aquellos impide que los agonistas se fijen y produzcan respuestas.*

CONCEPTO DE POTENCIA FARMACOLOGICA

Potencia es la dosis requerida para que un fármaco produzca un efecto particular de una intensidad determinada. Las posiciones en una curva logarítmica dosis respuesta de varios fármacos a lo largo de la abscisa (eje de las dosis) representan la expresión de las potencias relativas de los fármacos (Figura 2-12). Al igual que la afinidad, la potencia varía inversamente con la magnitud de la dosis requerida para producir el efecto; mientras más unida a la ordenada es la curva LDR más potente es el fármaco. Solo los fármacos que actúan en el mismo grupo de receptores (i. e. mismo mecanismo de acción) y que son capaces de desencadenar la misma respuesta máxima pueden ser comparadas con respecto a su potencia ej. Analgésicos narcóticos para su efecto analgésico, corticoides para su efecto antiinflamatorio y benzotiazidas para su efecto diurético. La potencia igual que la afinidad, es una expresión comparativa más que una expresión absoluta de la actividad de un fármaco. La potencia relativa de los narcóticos en humanos se ha encontrado por comparación de dosis administrada por la misma vía y requerida para aliviar un dolor producido por un mismo estímulo Ej. Se ha demostrado que 1,5 mg de hidromorfina (Dilaudid) o 120 mg codeína, tienen una actividad analgésica similar de 10 mg de morfina; se puede decir entonces que la morfina es 7 veces menos potente que la hidromorfina pero 12 veces más potente que la codeína.

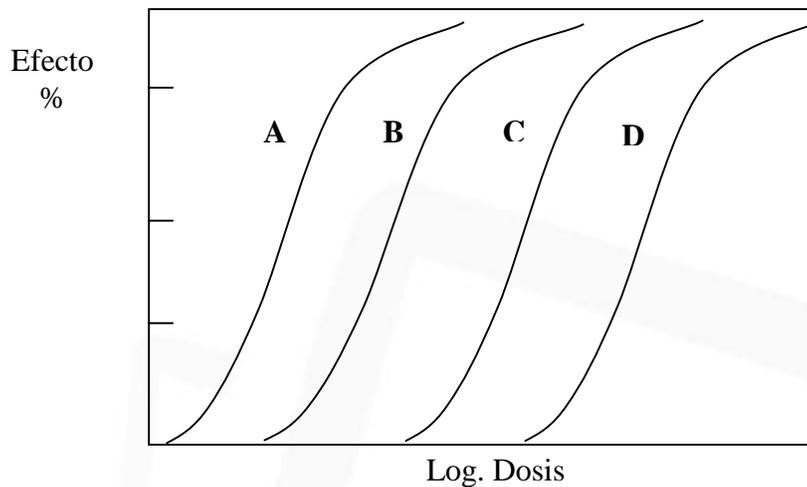


Figura 2-12. Curva Log. Dosis respuesta para fármacos que producen efectos similares por el mismo mecanismo de acción pero difieren en su potencia. Fármaco B es 4 veces más potente que el D. En términos de afinidad el fármaco A tiene mayor afinidad.

La potencia involucra aspectos conceptuales de la *interacción fármaco-receptor*; esta es influenciada por la *afinidad del fármaco por sus receptores*, y por factores que regulan la *concentración del fármaco en la biofase* (vecindad inmediata a los receptores) tales como *absorción, distribución, biotransformación y excreción*. La potencia de un fármaco no está relacionada con su eficacia o actividad intrínseca, y no existe ninguna justificación para considerar que el fármaco más potente, entre agentes con acciones similares, es clínicamente superior.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

La administración simultánea o consecutiva de dos o más fármacos a un paciente, puede tener como consecuencia que uno de ellos influya sobre la respuesta al otro. *Esta influencia ejercida por un fármaco sobre otro es lo que se considera una **interacción farmacológica***, aún cuando en su sentido estricto, se debe incluir también la modificación por medios farmacológicos la respuesta a mediadores o sistemas enzimáticos endógenos.

Las interacciones farmacológicas se pueden manifestar bajo dos grandes aspectos:

- Cuando *ambos fármacos desarrollan su acción en el mismo sentido* - estimulando o inhibiendo- *hay un esfuerzo común que se denomina **sinergia**.*
- Cuando un fármaco desarrolla su acción en sentido contrario con respecto al otro, de manera que uno estimula una función y el otro la inhibe, el fenómeno se denomina **antagonismo**.

Un fármaco, puede ser en relación al otro, sinérgico para algunos efectos y a la vez antagonista para otros. Es decir, de acuerdo con la concentración, primero sinérgico y luego antagonista.

Sinergia Aditiva. Cuando ambos fármacos tienen afinidad por el mismo receptor y su actividad intrínseca es igual, por lo que, cualquier cantidad de uno de ellos puede ser sustituida por cantidades equiactivas del otro produciendo el mismo efecto máximo. Es decir, $1/2 A + 1/2 B = 1$ Ejemplo: Acetilcolina más Carbacol, ambos fármacos producen una estimulación del sistema parasimpático equivalente al observado con la dosis completa de cualquiera de ellos (Figura 2-13).

La *sinergia aditiva se llama fisiológica*, cuando los *fármacos sinérgicos actúan sobre dos receptores distintos, pero producen una acción semejante*, esto permite conseguir el mismo efecto con dosis menores de cada uno de ellos. Ejemplo: Acetilcolina más histamina que aumentan la contractibilidad de la musculatura lisa digestiva.

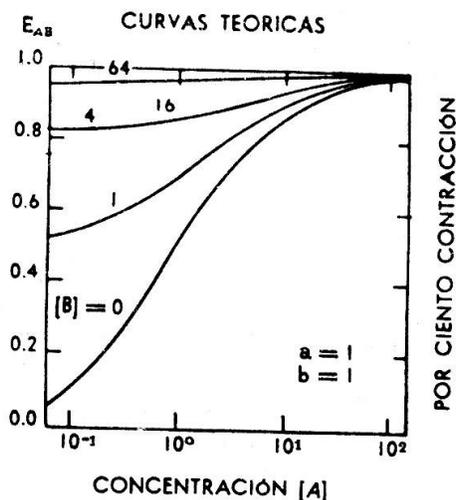


Figura 2-13. Curvas dosis respuesta que muestra la sinergia aditiva donde cantidades de agonista pueden ser reemplazadas por dosis equiactivas de sinergista.

Sinergia de Potenciación: ($1/2 A + 1/2 B = > 1$). La auténtica **sinergia de potenciación** se presenta muy pocas veces, ya que *para que se produzca debe aumentar la sensibilidad de la célula efectora, esto implica que los fármacos sinergistas y agonistas tengan afinidad por receptores diferentes y que la unión fármaco-receptor de uno de ellos modifica la relación entre la combinación fármaco-receptor del otro y el efecto producido es mayor al observado con la administración individual de cada uno de los fármacos.* Ej. Sinergia de potenciación es la interacción observada entre los analgésicos narcóticos y tranquilizantes con los anestésicos generales. Interacción entre inhibidores de las colinesterasas y la acetilcolina.

Importancia práctica. La principal ventaja de las asociaciones sinérgicas está en la posibilidad de que la sumación de los efectos terapéuticos permita la utilización de dosis menores de cada fármaco con lo cual, si los efectos tóxicos son de distinta naturaleza, la aceptación global de la medicación mejora. Ej. Trisulfas.

También es posible utilizar asociaciones de fármacos que actúen sinérgicamente produciendo su efecto en distintas etapas de un mismo fenómeno fisiológico. Ejemplo: El uso de tranquilizantes fenotiazínicos previo a la administración de anestésicos generales para producir la

depresión del SNC.

Se pueden utilizar combinaciones de fármacos en los cuales uno de ellos tenga acción rápida y fugaz y el otro su acción sea lenta y duradera, así se consigue una acción rápida y prolongada. Ej. La asociación de ouabaína por vía intravenosa y digitoxina por vía oral como tónicos cardíacos, que permite lograr un efecto rápido con la primera y efectos prolongados con la segunda.

Antagonismo farmacológico. *Siempre que el efecto conjunto de dos fármacos es menor que la suma de los efectos de cada uno de ellos cuando actúan en forma separada, el fenómeno se denomina antagonismo.* Aquellos fármacos que interactúan con un receptor pero no inician la secuencia de eventos que conducen a un efecto son conocidos como antagonistas.

El antagonismo es **competitivo** cuando las dos especies moleculares, agonista y antagonista compiten por el mismo receptor. *El antagonismo competitivo es completamente reversible ya que un incremento en la concentración del agonista puede sobrepasar el efecto del antagonista y vice-versa.* El grado de antagonismo depende de la concentración del antagonista y de su constante de afinidad. ***El efecto antagonista es observado como una reducción en la afinidad aparente del agonista por su receptor.*** *En el antagonismo competitivo la eficacia del agonista no es alterada (Figura 2-14).*

Los efectos cuantitativos del antagonismo de fármacos, son claramente analizados en curva dosis-respuesta logarítmica. ***En presencia de un antagonista competitivo la curva LDR para el agonista puede ser desplazada hacia la derecha pero en ningún caso la pendiente o inclinación ni la respuesta máxima es alterada (Figura 2-14)...*** Esto indica que el antagonismo competitivo altera la afinidad efectiva del agonista por su receptor

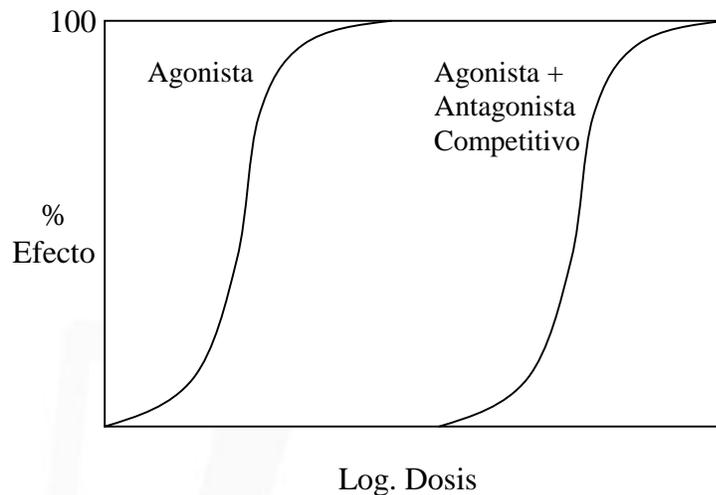


Figura 2-14. Curvas dosis - respuesta del agonista solo y en presencia del antagonista competitivo.

*El antagonismo es **no competitivo** cuando los efectos no pueden ser revertidos por incrementos en la concentración del agonista. El **antagonista no competitivo** puede producir sus efectos combinándose ya sea con el sitio activo de la droga o en sitios diferentes de manera que **altera la capacidad del agonista de combinarse con su propio receptor**. En el antagonismo no competitivo los efectos en los receptores pueden ser reversibles o irreversibles; **lo esencial es que el agonista no tiene ninguna influencia sobre el grado de antagonismo o su reversibilidad**. El antagonismo no competitivo ocurre en el caso de los fármacos de estructura química diferente que por lo tanto ocupan receptores distintos, pero que dan lugar a efectos opuestos que se anulan mutuamente, por ejemplo la histamina que es un fármaco vasodilatador al actuar sobre sus propios receptores interfiere en el efecto vasoconstrictor de la adrenalina.*

La influencia del antagonista no competitivo sobre la curva LDR es muy diferente a la de antagonista competitivo. La curva del agonista puede ser desplazada igualmente hacia la derecha pero la pendiente de la curva puede ser reducida y la respuesta máxima puede disminuir en relación al grado de bloqueo no competitivo establecido (Figura 2-15).

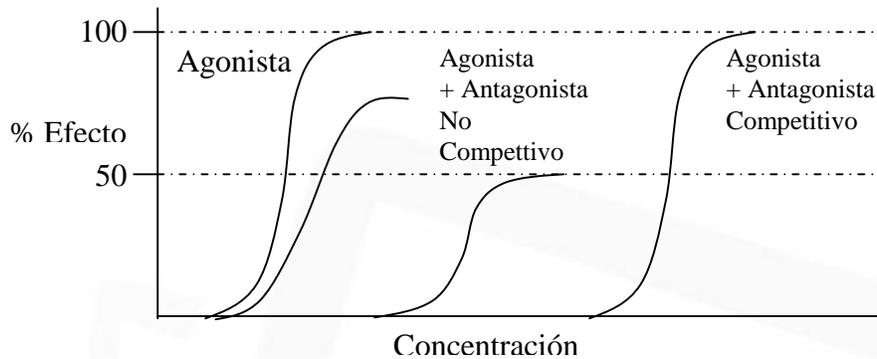


Figura 2-15. Curvas dosis respuesta en que se demuestra los efectos de los agonistas en presencia de antagonistas competitivos y no competitivos.

Antagonismo funcional y fisiológico. Es el producido por dos fármacos que tienen la particularidad de que **ambos actúan como agonistas** pero que producen efectos opuestos por mecanismos diferentes, por lo tanto es un **antagonismo de efectos**. Es **indirecto** porque pone en juego sistemas fisiológicos distintos y **parcial** porque no suele afectar más que a algunas propiedades del agonista. Cuando ambos fármacos actúan en el mismo órgano o sistema efector, pero en diferentes receptores, se conoce como **antagonismo funcional**, ejemplo: La interacción que se produce entre la histamina y la adrenalina sobre la presión arterial.

El **antagonismo fisiológico** ocurre cuando los agonistas actúan en diferentes receptores y órganos, pero que modifican el mismo parámetro en sentido opuesto. Ejemplo: El antagonismo por d-tubocurarina de los efectos estimulantes de la contractibilidad de la musculatura esquelética producidos por estrofinina.

Importancia de los antagonismos

- Son utilizados en tratamientos de intoxicaciones agudas para inhibir los efectos tóxicos de los fármacos.
- Corregir los efectos laterales inconvenientes de algunos fármacos como por ejemplo, el uso de atropina previo a la administración de anestésicos inhalatorios, para evitar la hipersecreción y el espasmo bronquial además de la bradicardia producidas por el anestésico.



Capítulo 3

FASE FARMACOCINÉTICA

VIAS DE ADMINISTRACION DE FÁRMACOS

Para que un fármaco actúe y produzca sus efectos característicos en primer lugar debe absorberse y después alcanzar una concentración efectiva en su lugar de acción. La mayoría de los fármacos se administran como medicamentos, lo cual significa que están en formas de administración preparados más que como sustancias farmacológicas. El medicamento contiene una cierta cantidad de sustancia farmacológicamente activa incorporada en una forma de administración.

Un fármaco puede administrarse por la boca o por vía parenteral cuando se desean efectos generales. La administración parenteral indica que debe evitarse el tracto GI y el fármaco se aplica por inyección o por inhalación. La aplicación tópica y la infusión intramamaria e intrauterina se emplean cuando se desean efectos locales. A partir del sitio de administración, la absorción de fármacos alcanza grados distintos cuya importancia depende en gran manera de la formulación de la preparación administrada y también del propio fármaco.

Administración parenteral. Las principales vías de administración parenteral son: intravenosa (IV), intramuscular (IM), y la subcutánea (SC). Otras vías de administración parenteral incluyen la infiltración tisular o intraarticular, la subconjuntival y la inyección epidural, que se usan cuando se desea una acción localizada. La inyección parenteral implica una asepsia estricta para evitar infecciones.

Administración intravenosa. *La inyección de una solución de un fármaco directamente en la circulación sanguínea produce una concentración predecible del fármaco en el plasma y, en la mayoría de los casos, produce una respuesta farmacológica inmediata.* Otra ventaja de la vía intravascular es el *control de la velocidad de introducción de un fármaco en la circulación general.*

La inyección intravenosa debe realizarse siempre de manera lenta, salvo circunstancias especiales. La inducción anestésica por introducción rápida

en la circulación de pequeñas dosis de tiopental es una aplicación especial de administración IV de un fármaco. Ciertas soluciones irritantes e hipertónicas pueden darse sólo por vía IV. Hay que asegurarse que la punta de la aguja está en el lumen de la vena de tal forma que la solución del fármaco puede inyectarse libremente sin causar daño en la íntima o tejido perivascular. Los fármacos en un vehículo oleoso o la suspensión de fármacos no deben administrarse por vía IV.

La infusión IV continua es una técnica excelente para alcanzar y mantener un equilibrio estacionario de concentración del fármaco. Para establecer inmediatamente el estado de concentración deseado, el procedimiento clásico es administrar una primera dosis intravenosa de choque y al mismo tiempo iniciar la infusión del fármaco a una velocidad constante. Una determinada velocidad de infusión se puede alcanzar fijando la velocidad del flujo y la concentración del fármaco en la solución a infundir.

Aunque la vía intravenosa tiene muchas ventajas es, potencialmente la vía más peligrosa de administración de fármacos. Hay que tener mucho cuidado al hacer el cálculo de la dosis total que debe administrarse (lo cual es aplicable a todas las vías parenterales) y la velocidad de la inyección. A menos que esté específicamente indicado, el fármaco no debe administrarse directamente en el torrente sanguíneo.

Absorción desde las vías IM y SC. La absorción de la mayoría de los fármacos administrados por inyección IM y SC es rápida cuando se administra en soluciones acuosas; el pico de la concentración en el plasma se obtiene, generalmente a los 30 minutos. *La velocidad de absorción del fármaco está determinada principalmente por la vascularización del sitio de la inyección.* Sin embargo, otros factores que afectan la velocidad de absorción del fármaco, *incluyen el grado de ionización, la solubilidad en los lípidos y el área sobre la que se difunde la solución inyectada.* Un fármaco puede influenciar su propia velocidad de absorción y la captación de otro fármaco administrado simultáneamente si éste altera el aporte sanguíneo o la permeabilidad capilar en el sitio de la inyección. La adición de adrenalina, generalmente a una concentración final del 1:100.000, a las soluciones de anestésicos locales (procaína, lidocaína) es un buen ejemplo.

No todos los fármacos administrados por vía IM están completamente disponibles por todo el organismo, algunos de ellos presentan una

biodisponibilidad incompleta, como se ha demostrado para el diacepam, la digoxina y la fenitoína. *La incompleta disponibilidad puede atribuirse a la insolubilidad del fármaco al pH de los tejidos o a la lesión causada por el preparado en el sitio de la inyección.* Algunas preparaciones parenterales (droperidol-fentanil, ketamina) causan dolor cuando se inyectan por vía IM, lo que puede atribuirse a su formulación.

Preparados de acción retardada: la mayoría de los agentes antimicrobianos, están concebidos para producir una larga duración de la concentración de fármaco terapéuticamente efectiva en el plasma, por ejemplo, la inyección de penicilina G procaína y de oxitetraciclina base en 2-pirrolidona. La acción prolongada producida por estas preparaciones es debida a su limitada disponibilidad para la absorción, que puede atribuirse a la lenta disolución del fármaco. *Las principales desventajas son la pérdida de flexibilidad en la dosificación y las amplias variaciones en la intensidad y duración de la acción del fármaco.*

Una absorción extremadamente lenta se puede alcanzar al incorporar un fármaco insoluble a un *pellet* comprimido, con una implantación adecuada en el tejido subcutáneo. Algunas hormonas esteroides (acetato de desoxicorticosterona, dietilbestrol, testosterona) utilizadas como implantes anabólicos se administran de esta manera, con buenos resultados.

Absorción percutánea. La capacidad de un fármaco, *aplicado tópicamente como preparación dermatológica para ser absorbido a través de la piel, depende de dos sucesos consecutivos.* En primer lugar se debe *disolver y liberarse del vehículo y después penetrar a través de la capa de queratina (stratum corneum) y de las células de la epidermis.* Puesto que la absorción se produce por *difusión pasiva, la propiedad fisico-química más importante del fármaco es su liposolubilidad.* La concentración de un fármaco en su base es, obviamente, un factor que influencia su absorción. Por lo que se refiere al vehículo, la absorción del fármaco se aumenta con una emulsión base de aceite en agua, por ejemplo, la crema acuosa, la cual contiene el agente tensioactivo aniónico lauril sulfato sódico. Los detergentes aumentan la penetración por la piel de sustancias hidrosolubles, posiblemente por aumento de la permeabilidad de la piel al agua. El dimetilsulfóxido, es un favorecedor de la absorción que pasa rápidamente a través del stratum corneum y se ha usado para acelerar la penetración del agua a través de la

piel, del acetónido de fluocinolona, del ácido salicílico y de otras sustancias.

Absorción de fármacos administrados por vía oral. La mayoría de las formas de administración oral son sólidas e incluyen las tabletas, los bolos para grandes animales, las grageas, las cápsulas y una gran variedad de sustancias especiales de liberación lenta para rumiantes.

Antes de entrar en la circulación general, un fármaco administrado como forma de administración sólida debe pasar 3 fases:

- a) *liberación a partir de la forma de administración,*
- b) *disolución en el tracto gastrointestinal,*
- c) *transporte a través de la barrera mucosa GI y paso a través del hígado.*

*Cada una de estas fases puede disminuir la cantidad de fármaco que alcanza la circulación general intacta (sin cambio); el efecto neto está representado en la curva de **biodisponibilidad**.*

La **disolución** es el estadio limitante de la velocidad que determina la liberación del fármaco a partir de una forma de administración sólida y, frecuentemente, controla la velocidad de absorción del fármaco. Los procesos de disolución pueden aumentarse administrando el fármaco en forma de sales (fenitoína sódica, clorhidrato de propanolol), o disminuyendo el tamaño de la partícula con una técnica llamada micronización (griseofulvina, espironolactona).

Después de su liberación, el fármaco en solución debe ser estable en el ambiente que le rodea en el estómago (retículo-rumen) e intestino delgado y debe ser suficientemente soluble en lípidos para difundir a través de la barrera mucosa y entrar en la sangre venosa portal hepática. Un fármaco que *es estable (que no se inactiva química ni enzimáticamente) en los líquidos GI, no ionizados completamente y soluble en los lípidos, se absorberá bien.* La penicilina V potásica, que es una sal del análogo fenoximetil de la penicilina G, es más estable en un medio ácido que esta última; por lo tanto, una gran fracción de la dosis se absorbe. Existen preparaciones de tetraciclinas para administración vía oral, la mayoría de ellas como clorhidrato. La leche o los productos lácteos y los antiácidos, sin embargo, disminuyen la absorción de las tetraciclinas, esta interacción puede atribuirse a la quelación o a un aumento en el pH gástrico.

A causa del área extensa y rica irrigación sanguínea de su superficie mucosa, el intestino delgado es el principal sitio de absorción de todos los fármacos que se dan por vía oral, prescindiendo de que sea un ácido débil o un compuesto neutro. La velocidad de vaciamiento gástrico es, por lo tanto, un factor importante que determina de la absorción del fármaco. El vaciamiento gástrico depende de varios factores fisiológicos tales como la actividad autonómica y hormonal. También, puede estar influenciada por el volumen y composición del contenido gástrico. Se ha demostrado que en el intestino normal, los ácidos débiles, con valores de pK_a superiores a 3 y bases con pK_a menores de 7,8 se absorben muy bien. Los cambios en el riego sanguíneo intestinal pueden alterar la absorción de fármacos liposolubles.

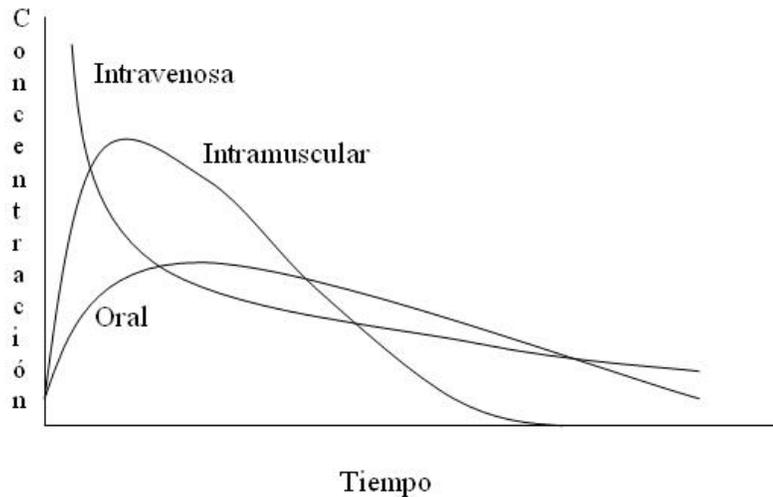


Figura 3-1. Curvas de concentración plasmática/tiempo según vía de administración del fármaco

INHALACION

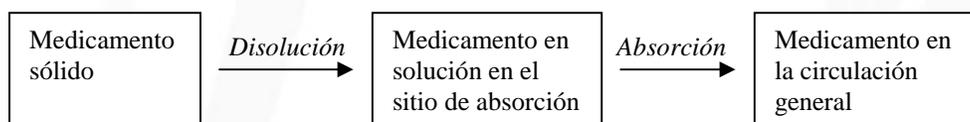
Los anestésicos gaseosos y líquidos volátiles, administrados por inhalación, son absorbidos rápidamente a la circulación general por difusión a través del epitelio alveolar pulmonar. Los anestésicos inhalantes son muy solubles en los lípidos pero difieren ampliamente en su solubilidad en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas). Esta propiedad determina la velocidad de inducción, la facilidad con la que pueden ser modificados el nivel o la profundidad de la anestesia y la velocidad de recuperación. Con agentes de

alta solubilidad sanguínea (Éter, metoxiflurano) estos procesos, se realizan lentamente. También, influencia el efecto anestésico del halotano, que tiene una solubilidad sanguínea intermedia.

Cuando se administran fármacos en forma de aerosol, el sitio donde se depositarán depende del tamaño de la partícula. Para alcanzar los bronquiolos y depositare allí, el tamaño de partícula debe ser menor a 10μ y mayor de 2μ

ABSORCION DE FÁRMACOS.

Después de la administración oral o parenteral de un medicamento la aparición del principio activo en la sangre resulta principalmente de dos fenómenos: **La DISOLUCION y la ABSORCION**, según la siguiente secuencia.



La velocidad de disolución, condiciona la rapidez de la absorción y es fuertemente dependiente de la acidez del medio (los ácidos débiles son rápidamente disueltos en medios alcalinos, las bases débiles en medios ácidos) además de su viscosidad (la disolución es tanto más rápida en la medida de que la viscosidad del medio es más débil).

La utilización de sales de sodio o de potasio para los ácidos débiles (Penicilina sódica o potásica, Fenilbutazona sódica), o sales de ácidos fuertes para las bases débiles (succinato de eritromicina, monosulfato de kanamicina), permiten una disolución más rápida del principio activo, independiente del pH del medio. Así por ejemplo la sal sódica de secobarbital induce el sueño en el perro en 8 minutos, mientras que se requieren 25 minutos para una misma dosis de ácido puro. Inversamente, se puede disminuir la velocidad de disolución, con el fin de aumentar la duración del efecto terapéutico, mediante la utilización de sales apropiadas: Pamoato de Pirantel, Acetilsalicilato de aluminio, Penicilina benzatina.

Otro factor que influye la velocidad de disolución es el tamaño de las partículas en suspensión. La utilización de formas micronizadas permiten aumentar sensiblemente la biodisponibilidad de los medicamentos poco solubles. Ejemplo: La biodisponibilidad de la Digoxina por vía oral en el hombre se multiplica por 20 después de la micronización del preparado.

Absorción. Es la transferencia de un fármaco desde su sitio de administración hacia la circulación sanguínea. La velocidad y eficiencia de absorción depende de la vía de administración. En la administración intravenosa la absorción es completa, es decir la dosis total del fármaco alcanza la circulación sistémica. Mientras que la administración por otras vías puede resultar en una absorción parcial.

La absorción de un medicamento está condicionada por su aptitud de franquear las barreras biológicas: mucosa gástrica o intestinal, paredes vasculares, barrera hematomeningea o corneal, etc. Ella sigue las reglas del pasaje de transmembrana de la célula donde las barreras están hechas de un conjunto más o menos complejo de membranas unitarias de carácter lipoproteico. El transporte se efectúa esencialmente de dos maneras:

Transporte Activo o facilitado. En este caso, requiere de parte de la célula un aporte de energía y de sistemas enzimáticos o transportadores específicos de la sustancia absorbida: la glucosa y sobre todo la penicilina G. son absorbidas de este modo a nivel del tubo digestivo y del riñón, respectivamente.

Transporte Pasivo. Este tipo de transporte es la regla para la mayoría de los fármacos. La fuerza que regula el movimiento de moléculas es la gradiente de concentración existente entre un lado y otro de la membrana cuyo rol es pasivo. De este modo la absorción concierne solamente a las moléculas *fuertemente liposolubles, débilmente hidrosolubles, no ionizados y de volumen reducido*. En la tabla N° 1 se muestra la influencia de la liposolubilidad expresada por el coeficiente de partición aceite/agua, sobre algunos anestésicos.

Tabla 3-1

Relación entre el coeficiente de partición aceite/agua de anestésicos y la dosis narcótica umbral para la rana

Fármaco	Coeficiente de partición aceite/agua	Dosis narcótica
Trional	4,40	0,0018
Tetronal	4,04	0,0013
Butilcloral (hidrato)	1,54	0.0020
Sulfonal	1,11	0,0060
Hidrato de cloral	0,22	0,0200
Etiluretano	0,14	0,0400
Metiluretano	0,04	0,4000

* Mientras más elevado el coeficiente de partición (mayor liposolubilidad) menor es la dosis a administrar, debido a una mayor penetración en el SNC.

En la absorción de un fármaco, un *débil grado de hidrosolubilidad* es indispensable, del mismo modo que una *fuerte liposolubilidad*. Sólo la *forma no ionizada* de un fármaco es por consiguiente susceptible de sufrir el *transporte pasivo*, donde la importancia estará en función del gradiente de concentración desde uno u otro lado de la membrana. *La absorción de un fármaco puede ser influenciada fuertemente por las condiciones de pH del medio, que determinará el grado de ionización que éste experimente.*

La ionización de un medicamento está en función del cologaritmo de su constante de ionización (pK_a) y del pH del medio en el cuál se encuentra. La ecuación de Henderson - Hasselbach establece esta relación bajo las siguientes fórmulas:

$\text{pH} - \text{p}K_a = \log \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no ionizado}]}$	para los ácidos débiles
$\text{pH} - \text{p}K_a = \log \frac{[\text{no ionizado}]}{[\text{ionizado}]}$	para las bases débiles

El pK_a se define como aquel estado de pH de un medio en el cual una sustancia se encontrará en un 50% bajo su forma ionizada. En estado de equilibrio la concentración de una sustancia **no ionizada** es idéntica a ambos lados de la membrana, si existe un gradiente de pH, por ejemplo entre el tubo digestivo y la sangre la concentración de sustancia total (no ionizada + ionizada) será más fuerte en un lado que en el otro, es decir el fármaco se va acumulando donde su disociación es mayor (Figura 3-1).

PERRO

Sangre pH= 7.4	Estómago pH= 2
No ionizado =1	No ionizado =1
↓ ↑	↓ ↑
Ionizado = 7943	Ionizado = 0.03
Total = 7944	Total = 1.03

VACA

Sangre pH= 7.4	Rúmen pH= 6
No ionizado =1	No ionizado =1
↓ ↑	↓ ↑
Ionizado = 7943	Ionizado = 316.2
Total = 7944	Total = 317.2

Figura 3-2. Rol del pH en la distribución del ácido acetilsalicílico ($Pk_A=3,5$), entre la sangre y el medio gástrico en el perro o ruminal en la vaca. La absorción será favorecida por el pasaje desde un medio fuertemente ácido (pH=2) versus la sangre (pH=7.4), en el perro, donde la concentración total de sustancias ionizada y no ionizada de la sangre es 7712 veces mayor que la del estómago. En cambio en la vaca esta relación es solo de 25.

En el ejemplo de la Figura 3-2, se muestra la repartición del ácido acetilsalicílico (ácido débil $pka=3,5$) en la sangre (pH=7,4) y en el estómago de un carnívoro (pH=2). El producto plasma/estómago entre las concentraciones sanguíneas y gástricas que tienden al equilibrio es cercano a 8000, mostrando una buena absorción desde el estómago hacia la sangre. En

un rumiante para un pH ruminal de 6, el producto es sólo 25 y la gradiente de absorción es entonces 320 veces menor a nivel del retículo-rumen que a nivel del estómago. Para las bases débiles como los aminoglicósidos, los macrólidos y las benzodiazepinas, el producto será inverso con la concentración de sustancias precipitadas en el estómago y rúmen debido al fenómeno denominado atrapamiento iónico.

Factores físicos que influyen en la absorción.

1. **Flujo sanguíneo en el sitio de absorción:** el flujo sanguíneo al intestino es mucho mayor que el flujo al estómago; por lo tanto, la absorción en el intestino es mayor.
2. **Área de superficie disponible para la absorción:** debido a que el intestino tiene una superficie rica en microvellosidades, tiene una mayor área de absorción que el estómago; por lo tanto, los mecanismos de absorción de fármacos son más eficientes en el intestino.
3. **Tiempo de contacto en el área de absorción:** si un fármaco se mueve muy rápido a través del tracto gastrointestinal, como en la diarrea severa, éste no es bien absorbido. Por el contrario, cualquier acción que retarde el transporte del fármaco desde el estómago hacia el intestino retrasa la absorción del fármaco. Para acelerar la absorción de aquellos fármacos que se absorben en el intestino, es necesario favorecer el vaciamiento gástrico.

DISTRIBUCION DE FÁRMACOS EN EL ORGANISMO

Una vez que el fármaco ha sido absorbido desde el receptáculo, o bien, después de la administración endovenosa, los niveles sanguíneos de éste son inicialmente altos los que declinan rápidamente en forma bifásica (o algunas veces polifásicamente). La fase inicial está asociada con la distribución del fármaco hacia los tejidos; en cambio, la segunda fase se relaciona con la eliminación de éste después que la distribución se ha completado.

La distribución es el proceso por el cual un fármaco abandona el torrente sanguíneo y entra hacia el líquido intersticial, líquido celular o transcelular. La cantidad, extensión y nivel de la distribución inicial está determinada por las **características físico-químicas del fármaco, el débito cardíaco** y por el **flujo sanguíneo regional**.

Los fármacos liposolubles que atraviesan rápidamente las membranas son

distribuidos hacia todos los compartimentos líquidos y lo hacen principalmente hacia el corazón, cerebro hígado, riñón y otros tejidos altamente irrigados, siendo más lenta su distribución en el músculo y lo es más aún en el tejido adiposo. Aquellos fármacos que no atraviesan rápidamente las membranas están restringidos en su distribución y por ende, en alcanzar su potencial sitio de acción.

Además los fármacos pueden lograr una concentración más elevada que en el plasma como resultado de gradientes de pH, unión a los tejidos, transporte activo o disolviéndose en las grasas. Respecto de las variaciones de pH en el organismo se puede señalar que en general, los ácidos débiles serán fuertemente ionizados en medios básicos en los cuales ellos tienden a concentrarse, de igual modo, las bases débiles tienden a acumularse en medios ácidos.

La Figura 3-3 indica las concentraciones teóricas de un ácido débil (ácido acetilsalicílico) y de una base débil (eritromicina) en los diferentes órganos de la vaca. Los valores obtenidos muestran las influencias de las variaciones del pH del rumen además del régimen alimentario y el estado de la glándula mamaria (pH 6.5 en estado fisiológico y 7.5 en casos de mastitis). La aspirina se concentra en los medios alcalinos (saliva, ubre inflamada, orina, etc.) mientras que la eritromicina tiende a concentrarse en los medios ácidos (rumen a pH 5,5 ubre sana). Este esquema explica el reciclaje de ácidos débiles por la saliva de los rumiantes además de la fuerte biodisponibilidad absoluta en casos de mastitis de antibióticos como la Ampicilina, Cloxacilina y Penicilina G. Los antibióticos que son bases débiles (Kanamicina, Gentamicina, Lincomicina, Eritromicina, etc.), serán utilizados preferentemente en ubres sanas especialmente como terapia de secado. El tratamiento de uretritis en los herbívoros se utilizarán ácidos débiles (ácidos nalidixico, penicilinas, cefalosporinas.)

Para franquear integralmente las barreras biológicas los medicamentos deben ser de tamaño reducido, lo que excluye la absorción de sustancias unidas a proteínas plasmáticas ya que se encuentran no disponibles. La unión a proteínas circulantes debe ser considerada como una reserva de medicamento, la cual puede ser desplazada y liberada en forma masiva cuando se administra una sustancia que tiene mayor afinidad por las

mismas proteínas sanguíneas (es la interacción que se observa entre los anticoagulantes con la aspirina y de los barbitúricos con la fenilbutazona).

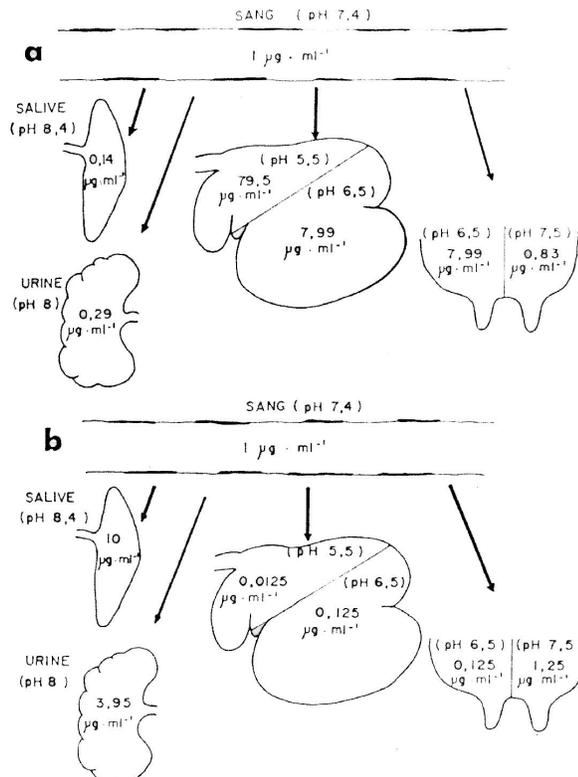


Figura 3-3. Concentraciones teóricas de una base débil (a) y de un ácido débil (b) en los diferentes órganos de la vaca.

Paso de fármacos a las células. El endotelio del capilar, excepto en el cerebro, no restringe la distribución de los fármacos y muchos sean ionizados o no ionizados, difunden al menos hacia el líquido intersticial. La distribución sin embargo está limitada por la unión a las proteínas del plasma, los siguientes pasajes del fármaco a través de otras membranas envuelven los mismos factores descritos anteriormente para los procesos de transporte.

Los electrolitos débiles penetran a la célula por simple difusión, en la forma no ionizada en proporción a su coeficiente de partición aceite/agua son distribuidos en el líquido extra e intra celular de acuerdo a las diferencias de

pH de los fluidos. Los no electrólitos entran a las células por difusión y generalmente en proporción a su solubilidad en lípidos, pero las moléculas pequeñas tales como la urea penetran por canales acuosos de la membrana. La penetración de ácidos fuertes y bases que están completamente ionizados dependen de la permeabilidad de la membrana celular; su distribución puede ser también influenciada por las diferencias de potencial de la membrana.

Sistema nervioso central y líquido cerebro-espinal. El paso de fármacos al cerebro reviste características particulares, porque además de atravesar el endotelio vascular deben atravesar la densa capa de glía que los rodea. La distribución de los fármacos en el SNC es única, debido principalmente a que su entrada hacia el espacio extracelular del cerebro y el líquido cerebro espinal, es muy restringida, aquellos fármacos que están ionizados y/o insolubles en lípidos son excluidas del cerebro. La entrada de formas ionizadas de ácidos y bases débiles es a veces restringida pero estas sustancias entran en proporción a su solubilidad en lípidos. Debido al elevado flujo sanguíneo cerebral, las drogas que tienen una alta solubilidad en lípidos entran en el cerebro muy rápidamente.

Reservorio de fármacos. Los compartimentos orgánicos en los cuales un fármaco se acumula es un reservorio potencial para ésta. Si la droga almacenada está en equilibrio con la concentración a nivel del plasma, ésta es liberada en la medida que la concentración plasmática disminuye.

Proteínas del plasma y otros reservorios extracelulares. Muchos fármacos están unidos a las proteínas del plasma, especialmente a la albúmina. Esta unión es de carácter reversible y depende de las características de cada fármaco en particular, algunos ácidos orgánicos solubles en lípidos tales como las penicilinas y el warfarin se unen a las proteínas plasmáticas en un 90%. Bases orgánicas solubles en lípidos pueden también estar altamente unidas a las proteínas del plasma pero en sitios diferentes. Los fármacos unidas a las proteínas del plasma pueden servir como reservorio; sin embargo, además de estar unidos a las proteínas del plasma generalmente también se unen a los tejidos, por lo tanto los reservorios celulares pueden ser aún más significativos.

La unión de los fármacos a las proteínas del plasma limita su concentración en los tejidos y en el sitio de acción, puesto que sólo el fármaco no unido a

proteínas es capaz de atravesar las membranas y de ejercer el efecto farmacológico. Esta unión limita también la filtración glomerular del fármaco.

Debido a que la unión del fármaco a la albúmina del plasma no es selectiva, muchos fármacos con características físico-químicas similares, compiten unos con otros y con sustancias endógenas por estos sitios de unión. Ej. : El warfarin derivado cumarínico es un tóxico por acumulación, tiene un alto grado de unión a las proteínas del plasma y que en condiciones normales requiere de altas concentraciones para ejercer su efecto tóxico. Sin embargo, al administrar sustancias ácidas tales como ácido acetilsalicílico, fenilbutazona o indometacina, el warfarin es desplazado desde los sitios de unión a nivel de las proteínas plasmáticas, provocando con ello un aumento en los niveles de droga disponible, ejerciendo su efecto tóxico.

Cuadros de insuficiencia renal disminuyen la capacidad de unión de los fármacos a las proteínas del plasma al igual que trastornos hepáticos provocan problemas similares.

Reservorios celulares. Muchos fármacos se acumulan en concentraciones más altas en el músculo y otras células que en el líquido extracelular. Si la concentración intracelular es alta y la unión es reversible, el tejido involucrado puede constituir un reservorio considerable Ej. : En administraciones crónicas la concentración de quinacrina (un agente antimalaria) en el hígado es 100 veces mayor a la del plasma. Generalmente los fármacos en los tejidos se unen en forma reversible a las proteínas, fosfolípidos o nucleotidos de las células.

Grasa corporal como reservorio de fármacos. Muchos fármacos liposolubles son almacenados en las grasas del organismo. Sin embargo, estos se desligan más lentamente que de otros sitios debido a la escasa vascularización del tejido adiposo. Este fenómeno es importante de tener en cuenta especialmente cuando se utilizan organoclorados para el tratamiento de ectoparásitos en animales con abundante tejido adiposo. Estos fármacos tienden a acumularse en las grasas del animal desde donde se liberan muy lentamente. Sin embargo, si el animal es sometido a ayunos prolongados o disminuye su consumo de forraje, comienza a consumir sus reservas grasas, movilizandolo hacia la sangre hasta lograr concentraciones que provocan síntomas de intoxicación.

Redistribución. Generalmente el término del efecto de una droga es por biotransformación y excreción, pero también puede resultar de la distribución del fármaco desde su sitio de acción hacia otros tejidos. La redistribución es el factor que determina una menor duración del efecto de drogas altamente liposolubles que actúan sobre el cerebro y el sistema cardiovascular que son administradas rápidamente por vía intravenosa o por inhalación. Bajo estas condiciones, los efectos de los fármacos se manifiestan rápidamente en la medida que alcanza su sitio de acción en el tejido altamente irrigado. Sin embargo, los efectos terminan rápidamente, en la medida que el fármaco es redistribuido desde el sitio de acción hacia el músculo y otros tejidos menos perfundidos. Con administraciones repetidas, la redistribución del fármaco puede ocurrir nuevamente, pero la concentración no cae tan rápidamente bajo su nivel crítico y la duración del efecto se incrementa con la administración de dosis sucesivas. El término del efecto por lo tanto, es ahora dependiente de la eliminación de la droga por biotransformación o excreción.

BIOTRANSFORMACION DE FÁRMACOS

En el organismo, la acción de diversos sistemas enzimáticos ocasionan la transformación de la estructura química de los fármacos, lo cual, la mayoría de las veces, conducen a disminuir o suprimir su actividad (inactivación). Excepcionalmente los efectos de las enzimas pueden conducir a un aumento de la actividad del fármaco, de modo que algunos experimentan una activación; Sin embargo los fármacos así activados sufren posteriormente nuevas transformaciones químicas que los inactivan.

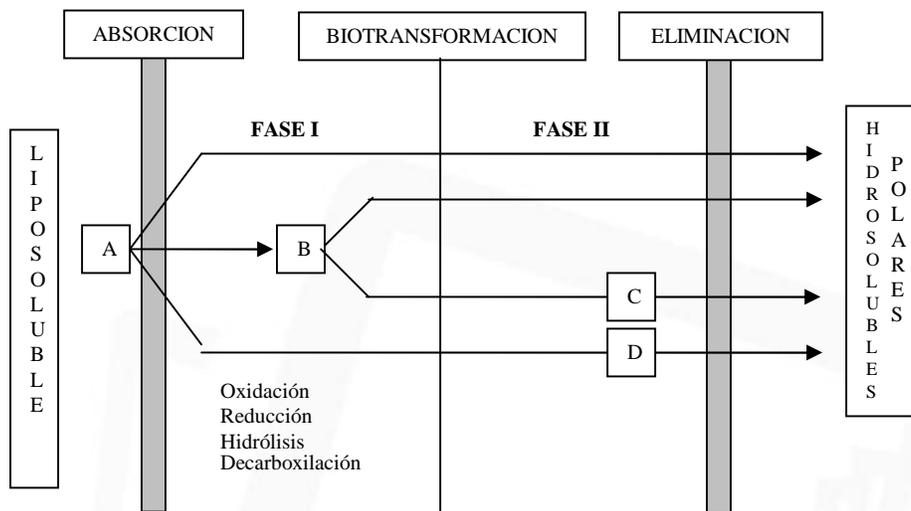


Figura 3-4. Vías alternativas de biotransformación y eliminación de fármacos.

En el organismo una sustancia (A), puede seguir una o varias de las vías siguientes (Figura 3-5):

- 1) Pasar y eliminarse sin modificaciones.
- 2) Transformación sucesiva en compuesto B y luego en compuesto C que posteriormente se elimina.
- 3) Transformación en compuesto D que es eliminado.

El compuesto A puede ser activo o inactivo y dar origen al compuesto B, el cual puede ser biológicamente activo o inactivo. Los compuestos C y D son siempre biológicamente inactivos. Además, en la mayoría de los casos se forman varios metabolitos del tipo B y C.

Las acciones enzimáticas modifican los grupos funcionales que son responsables de la actividad farmacológica, o bien transforman sus moléculas en sustancias hidrosolubles polares, fácilmente dissociables e incapaces por este motivo, de atravesar las membranas y llegar a los tejidos susceptibles. Sin embargo son fácilmente excretadas por el riñón en cuanto no son reabsorbidas pasivamente en los túbulos.

Los fenómenos de inactivación de los fármacos pueden considerarse como mecanismos de protección contra la acumulación de sustancias químicas potencialmente tóxicas para el organismo, que se generan en él o que penetran desde el ambiente exterior.

El organismo, dispone de numerosos sistemas enzimáticos capaces de transformar los medicamentos, los que pueden estar ubicados en:

- Tubo digestivo (proteasas, lipasas, descarboxilasas)
- Suero sanguíneo (esterasas)
- Hígado (muy numerosos, enzimas ubicadas en los microsomas; esterasas, transferasas, etc.)
- Bacterias intestinales (reductasas, descarboxilasas, etc.)
- Placenta.

De un modo general, en los fenómenos de biotransformación de los fármacos, se consideran dos fases. En la **fase I**, las acciones enzimáticas modifican la estructura del fármaco mediante procesos de oxidación, reducción, hidrólisis y descarboxilación. En cambio en la **fase II**, se realizan los procesos de: Conjugación, acetilación, alcoholación.

Reacciones de biotransformación de Fase I

Oxidación. La oxidación es la reacción que más utilizan los animales para transformar los compuestos orgánicos. El sistema oxidante que tiene mayor amplitud de acción sobre los fármacos es el sistema microsómico oxidante de las células hepáticas, denominado también, sistema de monooxigenasas microsómicas o de oxidasas microsómicas de función múltiple. Este sistema se encuentra en el retículo endoplásmico liso, especialmente en las células del hígado y está constituido por el citocromo P₄₅₀, una ferroproteína no hemínica (NHI), una citocromoreductasa que es una flavoproteína (FP₁) dependiente de NADPH, además de NADP. Dentro de este mismo esquema funciona otra cadena de reacciones, formada por el citocromo b₅ además de otras citocromo reductasa.

De acuerdo con las informaciones de que se dispone actualmente, en este sistema el proceso de oxidación del fármaco ocurre de la manera esquematizada en la Figura 3-5. El fármaco (FH) se combina con el citocromo P₄₅₀ oxidado formando un complejo el cual es posteriormente reducido por acción de la ferroproteína NHI y acepta, en este estado, dos átomos de oxígeno molecular. Enseguida, recibe dos protones e introduce un átomo de oxígeno en la molécula del fármaco, formando generalmente un hidróxido, mientras que el segundo átomo de oxígeno se combina con los protones para formar agua. Al mismo tiempo, el citocromo se reoxida y,

posteriormente, el complejo se destruye, liberándose el fármaco oxidado (F.OH) y el citocromo P₄₅₀ vuelve a entrar en el ciclo. La NHI oxidada es reducida por la acción de la citocromo reductasa (FP₁), la que pasa a su forma oxidada (FP₁) y es reducida a su vez por el NADPH que se oxida a NADP.

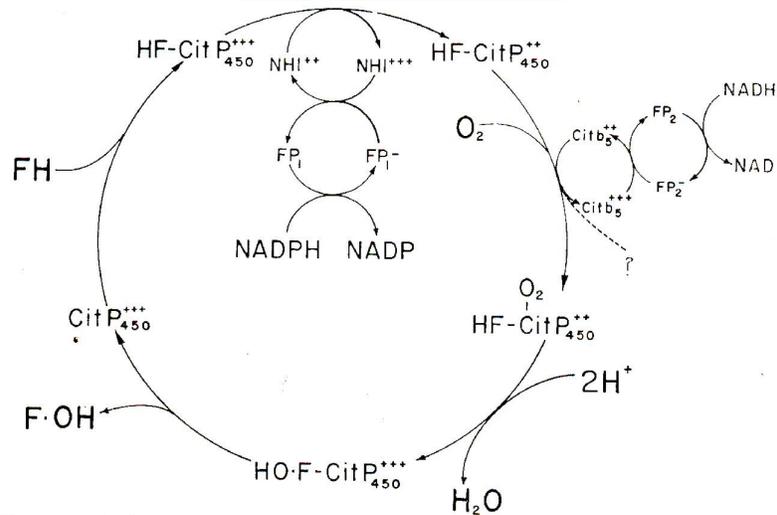
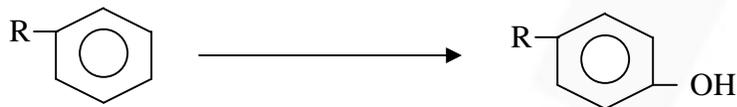


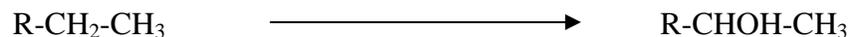
Figura 3-5. Esquema de las reacciones que ocurren en el sistema microsómico oxidante de fármaco. Cit: citocromos; FH: Fármaco; N HI: ferroproteína; FP1 citocromoreductasa.

Las principales reacciones catalizadas por este sistema enzimático son:

A) Hidroxilación de anillos aromáticos: Proceso descritos para las hormonas esteroidales como cortisol, testosterona y estradiol, además de otros fármacos de estructura aromática.



B) Hidroxilación de la cadena lateral:



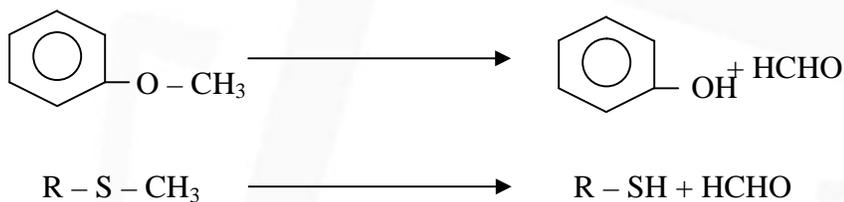
Ej. : Hidroxilación de la Fenilbutazona que es oxidada a oxifenbutazona.

C) Desalquilación oxidativa de una alquilamina:

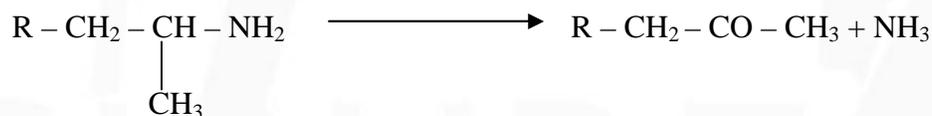


Ej. : N- desmetilación de la morfina con liberación de formaldehído.

D) Desalquilación oxidativa de grupos alcoxilos (1) y de tioéteres (2).



E) Desaminación oxidativa de aminas alfa metiladas

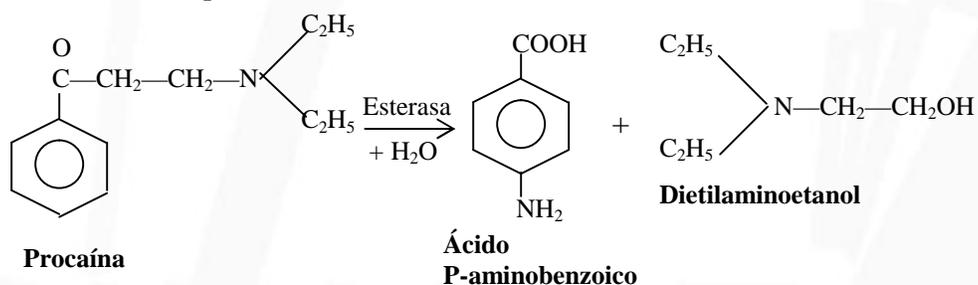


Otros sistemas enzimáticos de Oxidación. Se describen las *hidrogenasas alcohólicas* que catalizan la oxidación de alcoholes primarios y secundarios. En general tienen escasa especificidad de sustrato y se encuentran en diferentes órganos de la Mayoría de las especies animales. Otras flavoproteínas catalizan la Oxidación de aminas (catecolaminas) como la Monoaminoxidasa (MAO) y que se encuentra en las mitocondrias de diversos tejidos de mamíferos y otros animales.

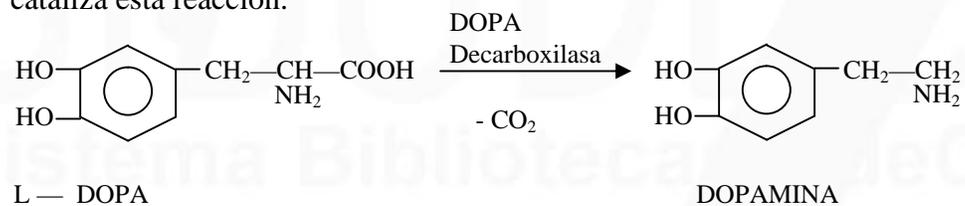
Reducción. En el organismo animal los fenómenos de reducción enzimática de fármacos son poco frecuentes. *Los compuestos nitro y las uniones Azoicas*, (R-N=N-R) son reducidas hasta las respectivas aminas, los que se realizan por acción de las reductasas que se encuentran en diversos tejidos no hepáticos, además de las bacterias intestinales. Así tenemos que en el cloranfenicol, un grupo NO₂ se convierte en NH₂. En el caso de los nitratos, estas reacciones pueden dar origen a nitritos tóxicos. Las enzimas que participan en procesos de Reducción de compuestos nitro son la

Nitroreductasa y la nitrofenolreductasa. En cambio, en la reducción de compuestos azoicos, participan enzimas microsómicas, la azoreductasa, una flavoproteína que requiere NADPH como coenzima.

Hidrólisis. Todos los animales y bacterias son capaces de hidrolizar enlaces ésteres, amidas y glucósidos. Sin embargo, estos procesos se realizan a distinta velocidad según la especie. Las enzimas activas (esterasas, amidasas, glucosidasas) se encuentran en el plasma, en el hígado y otros tejidos. Las colinesterasas hidrolizan con rapidez los ésteres de la colina (acetilcolina, suxametonio) lo que explica la brevedad del efecto de estos fármacos. De igual modo se explica la inactivación de los anestésicos locales como la procaína.



Decarboxilación. Este mecanismo se describe para la biotransformación de la L-Dopa a Dopamina por acción de la Dopadecarboxilasa enzima que cataliza esta reacción.



REACCIONES ENZIMATICAS EN LA FASE II

Contrariamente a las reacciones de la fase I, que aparecen ampliamente y sin especificidad marcada en el reino animal las reacciones en la fase II muestran una gran especificidad. Los mecanismos de conjugación ofrecen variaciones que pueden estar ligadas al desarrollo filogenético. Así la conjugación con *osas* para formar glucósidos tiene lugar en las plantas, bacterias, insectos; mientras que en la mayoría de los vertebrados sustituyen

esta conjugación osídica por una conjugación con **ácido glucurónico**.

La conjugación con ácidos aminados presenta también variaciones: Se realiza con **glicina** en todos los *animales terrestres*, con **arginina** en los artrópodos, con **ornitina** en los *reptiles* y con **glutamina** en el hombre. Sin embargo, el resultado final es el mismo, las reacciones de la fase II llevan siempre a compuestos biológicamente inactivos, es decir más hidrosolubles y por tanto más fáciles de excretar por el riñón.

- a) **Conjugación con ácido glucurónico.** Los compuestos con grupos -OH se conjugan formando glucuronatos, fenómeno que sucede en todos los mamíferos, excepto en el gato, ya que este no tiene glucuroniltransferasa.
- b) **Acetilación.** La acetilación de aminas aromáticas constituye la reacción de inactivación más importante de los medicamentos. Este tipo de reacción la realizan la mayoría de los animales, menos el perro que es incapaz de acetilar las sulfonamidas.
- c) **Metilación.** La metilación de grupos OH , SH y NH_2 , está ampliamente extendido en las especies animales como por ejemplo la metilación de grupos OH fenólicos de la Noradrenalina, bajo la influencia de la catecol-orto-metiltransferasa, dando lugar a la metoxi-3-noradrenalina.

Se comprende que un mismo fármaco puede ser objeto de más de un proceso de inactivación, tanto en forma paralela como sucesiva, de manera que cuando se administra pueden encontrarse en el organismo diversos derivados en proporciones diferentes. Así por ejemplo, se sabe que la clorpromazina en el hombre da lugar a más de 30 metabolitos, como consecuencia de reacciones sobre el anillo fenotiazínico y sobre la cadena lateral.

Factores capaces de modificar la velocidad de biotransformación de los fármacos

Factores Intrínsecos

- A) Especie.** La diferencia de velocidad de transformación observada en el hombre y en los animales para un mismo medicamento explica las diferencias en la duración del efecto. Se describe que una misma dosis de petidina, que en el hombre ejerce un efecto de 3-4 horas no actúa más que de forma transitoria en el perro, lo que se explica porque en el hombre la petidina se metaboliza a una velocidad del 20% por hora en cambio en el perro es de 90% por hora.
- B) Edad.** Los mamíferos recién nacidos carecen de numerosas enzimas y por lo tanto son incapaces de efectuar una serie de reacciones químicas, ya que no están bien desarrollados los mecanismos de glucuronidación, además de que la funcionalidad del riñón aún es inmadura.
- C) Estado patológico.** Cuadros de insuficiencia hepática pueden disminuir el metabolismo de los fármacos, por lo que aumentan las concentraciones de droga libre y su permanencia en el organismo, pudiendo producir una mayor toxicidad.

Factores Extrínsecos

Interacciones de fármacos. La administración conjunta de dos medicamentos puede dar lugar a una competencia entre ellos por un mismo sistema enzimático de inactivación, lo que provocará una prolongación del efecto de uno de ellos. Por ejemplo, el cloranfenicol prolonga la acción de los analgésicos, barbitúricos y los anticoagulantes orales, por interferencia con los mecanismos de degradación de estos fármacos. Este fenómeno es conocido como **inhibición enzimática**.

Sin embargo puede ocurrir lo contrario, es decir el acortamiento del efecto de un fármaco por acción de otro que aumenta los mecanismos enzimáticos de inactivación, fenómeno conocido como **inducción enzimática**. Dentro de este grupo se describen los barbitúricos, la fenilbutazona y los organoclorados.

EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

El organismo trata de eliminar lo más rápidamente los fármacos, o sus metabolitos biotransformados a través de los diversos emuntorios, tales como: orina, bilis, fecas, aire expirado, sudor etc., fenómeno que se rige además, por los mismos principios generales de la absorción y distribución de sustancias.

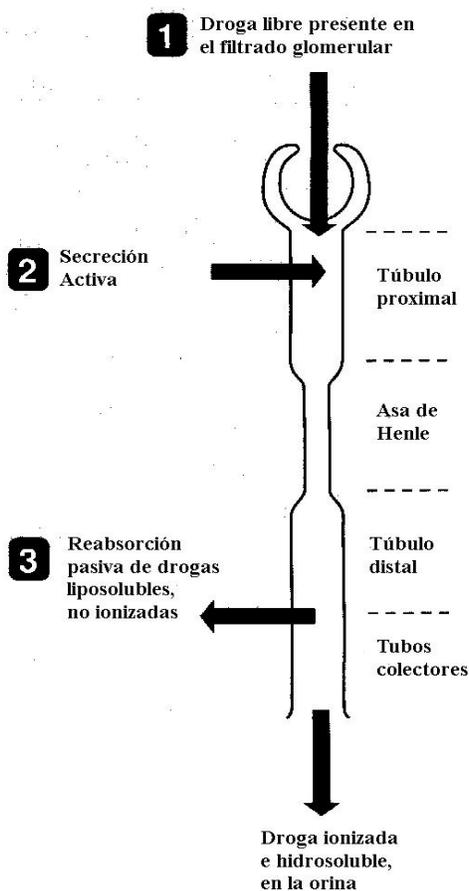


Figura 3-6. Eliminación de fármacos por el riñón.

Eliminación renal. Constituye la principal vía de excreción de fármacos, la que se realiza a nivel de: Glomérulo, túbulo proximal y túbulo distal (Figura 3-6).

Glomérulo. Los fármacos atraviesan la membrana de los capilares del glomérulo por difusión pasiva. Sin embargo, sólo la forma libre (no ligada a proteínas) pasa hacia la orina a este nivel, y la velocidad de paso depende de la concentración del fármaco en el agua plasmática.

Túbulo proximal

Dos procesos entran en juego:

- a) *Secreción de fármacos por transporte activo.* Se describen dos mecanismos distintos, uno para los aniones (ácidos carboxílicos como la penicilina, glucurono y sulfoconjugados) y otro para los cationes (bases orgánicas como la mecanilamina y la tiamina). Como existe atracción desde el otro lado de la membrana por la forma libre, la fracción unida a proteínas se va disociando progresivamente y el medicamento acaba por pasar totalmente a la orina.
- b) *Difusión pasiva en la parte terminal.* Las sustancias muy liposolubles cuya concentración en el líquido tubular es más alta que en el líquido peritubular, tienden a ser reabsorbidas según el gradiente de concentración. Esto explica la larga permanencia en el organismo de algunos fármacos tales como el tiopental. Por su parte, las formas conjugadas, polares, hidrosolubles son mucho menos reabsorbidas y por tanto fácilmente eliminadas por esta vía.

Túbulo distal. A este nivel la orina se encuentra normalmente acidificada, lo que crea un fuerte gradiente de difusión desde la orina hacia el plasma para los ácidos débiles por lo que aumentará la forma no disociada. Sucederá a la inversa en el caso de las bases débiles, cuya eliminación se encontrará facilitada. Por lo tanto, el nivel de excreción de bases débiles de un fármaco estará determinado por su constante de ionización (pKa).

Además existen variaciones del pH urinario de acuerdo a la especie, así por ejemplo los carnívoros como el perro y el gato tienen un pH ácido en cambio los herbívoros como el caballo, el bovino y la oveja tienen un pH más básico. También el pH urinario puede variar de acuerdo a la dieta, por lo tanto, la alcalinización de la orina aumenta la excreción de ácidos débiles como el ácido acetilsalicílico y el fenobarbital; mientras que la acidificación

urinaria aumentará la excreción de bases débiles como gentamicina.

EXCRECION DE UN ACIDO DEBIL

PLASMA pH=7,4 $\frac{[I]}{[NI]} = \frac{25.000}{1}$		ORINA pH=5 <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">pKa=3</div>	Relación de las concentraciones $\frac{[I]}{[NI]} = \frac{100}{1} \quad \text{pH-pKa=log} \quad \frac{[I]}{[NI]} \quad \frac{[I] \text{ orina}}{[I] \text{ plasma}} = \frac{100}{25000}$
---	--	---	---



PLASMA pH=7,4 $\frac{[I]}{[NI]} = \frac{25.000}{1}$		ORINA pH=8 <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">pKa=3</div>	Relación de las concentraciones $\frac{[I]}{[NI]} = \frac{100.000}{1} \quad \frac{[I] \text{ orina}}{[I] \text{ plasma}} = \frac{100}{25}$
---	--	---	---



La filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubular actúan combinando sus efectos de tal modo que una fracción constante de la cantidad de droga que llega por la arteria renal se elimina por unidad de tiempo. El volumen de plasma en el que se encuentra esta cantidad de fármaco, expresado en ml/min, representa el clearance de este medicamento.

Eliminación Digestiva. En las fecas se encuentran los medicamentos no absorbidos en el tubo digestivo y la fracción de fármacos excretados por la saliva, el estómago, la bilis y el intestino.

Eliminación biliar. Un fármaco puede penetrar al hígado por dos vías:

- a) Sistema venoso portal y red linfática luego de la administración oral.
- b) Arteria hepática cuando se administra por vía parenteral. Además, puede salir del hígado por vía sanguínea (venas hepáticas) vía linfática y por la bilis.

Numerosos medicamentos penetran en las células hepáticas especialmente, digitoxina y rifampicina. Por otra parte, la fijación de la bromosulfaleína (BSP) a las células del hígado es tan alta que por eso se le utiliza como test de funcionalidad hepática. En el caso de excreción biliar, interviene un mecanismo de transporte activo para los aniones orgánicos, ya que son excretados contra un gradiente de concentración (50/1); algunos poseen una velocidad máxima de excreción, y por tanto pueden entrar en competición entre ellos.

Son excretados por la bilis aquellos medicamentos cuyo peso molecular se halla comprendido entre 500 y 1000. Generalmente se excretan aniones orgánicos altamente polares ya sea en su forma entera o conjugados con ácido glucurónico tales como: BSP, ampicilina, clortetraciclina, eritromicina, hormonas esteroidales, ácidos biliares, glucurónido de cloranfenicol, morfina, estilbestrol, etc.

Ciclo enterohepático. Los fármacos excretados por la bilis llegan al intestino delgado y pueden ser nuevamente reabsorbidos, volviendo a la sangre y allí al hígado nuevamente (Figura 3-6).

La principal importancia de la excreción biliar como mecanismo de eliminación de drogas es el aclaramiento de aniones y cationes orgánicos que están altamente ionizados y tienen una baja solubilidad de lípidos.

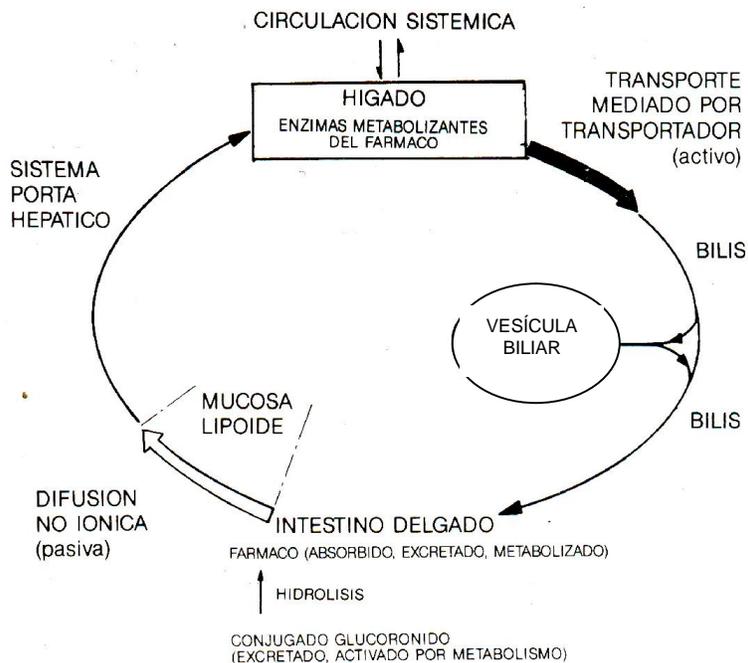


Figura 3-6. Ciclo enterohepático.

Excreción Salival. Algunos metales pesados (mercurio, bismuto), la morfina, las anfetaminas, espiramicina son excretados a través de la saliva.

Excreción Gástrica. Las bases débiles que se hallan en la circulación sanguínea pueden ser excretadas parcialmente en el estómago (paso desde el plasma de pH 7,4 donde se encuentran poco ionizadas, hacia el jugo gástrico de pH 1, donde están fuertemente ionizadas).

Excreción Intestinal. Algunos medicamentos pueden atravesar el epitelio del intestino delgado en el sentido del plasma → lumen intestinal (fenitoína)

ELIMINACION POR OTRAS VIAS

Aire Espirado. Las sustancias gaseosa y líquidos volátiles (halotano, éter, cloroformo, etc.) se eliminan por esta vía.

Leche. La leche al tener un pH más ácido que la sangre determina que la

concentración de aquellos compuestos básicos sea mayor que en la sangre, y pueden alcanzar concentraciones tales que permiten obtener niveles efectivos aún cuando se administran por vía oral o parental (I.M; S.C). La excreción de fármacos por la leche, constituye un riesgo por el hecho que animales jóvenes o personas consuman esta leche, pueden presentar reacciones de hipersensibilidad constituyendo a veces un grave problema para la salud pública y salud animal.

INTERACCIONES EN LA FASE FARMACOCINETICA

Las interacciones en esta fase pueden ocurrir a nivel de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

Sinergismo. En esta fase se habla generalmente de sinergismo de potenciación, debido a que el efecto obtenido con la administración conjunta de ambos agentes, es superior a la suma de los efectos parciales de ellos. Este tipo de sinergia se produce cuando el sinergista facilita una mayor concentración del agonista en la biofase y también es denominada como **sinergia de preservación.**

Esta sinergia se logra:

- *Acelerando la absorción del agonista.* Ejemplo: los anticolinérgicos al disminuir el tránsito gastrointestinal favorecen la absorción intestinal de otros fármacos administrados por vía oral.
- *Impidiendo la inactivación del agonista.* Como es el caso de la inhibición de enzimas biotransformadoras.
Ej. : Cloranfenicol más Tiopental; Neostigmina más Acetilcolina.
- *Ocupando receptores silentes.* Es decir desplazando al agonista de su unión a las proteínas del plasma, con lo que queda disponible más fármaco agonista para actuar sobre receptores activos.
Ej. : Fenilbutazona - Dicumarol → hemorragias.
- *Retardando la excreción del agonista.* Mediante la competencia con los sistemas de transporte del agonista hacia los órganos de excreción. Ejemplo, el Probenecid retarda la excreción renal de Penicilina G, al ocupar sus sistemas de transporte a nivel del túbulo proximal.

Antagonismo. Un antagonista puede disminuir la cantidad de agonista disponible para actuar en el sitio de acción a través de los siguientes mecanismos:

Retardando la absorción del agonista. Facilitando la ionización del agonista por cambios de pH, formando precipitados o complejos de difícil absorción ej. Tetraciclinas en presencia de Ca, retardando el vaciamiento gástrico, acelerando el tránsito gastrointestinal (laxantes), disminuyendo el flujo sanguíneo (vasoconstrictores).

Aumentando la inactivación del agonista. Diversos fármacos como las hormonas esteroidales, el fenobarbital, actúan como inductores enzimáticos del sistema microsomal del hígado, con lo cual se acelera la biotransformación del agonista disminuyendo más rápido sus niveles plasmáticos por lo que acortan los efectos sistémicos.

Acelerando la excreción del agonista. A través de modificaciones del pH urinario, por ejemplo el uso de bicarbonato de Na para facilitar la excreción de drogas ácidas como los barbitúricos.



Capítulo 4

PRINCIPIOS FARMACOCINETICA

DISPOSICION Y DESTINO DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO

La farmacocinética trata del estudio y de las características en el tiempo de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Además, trata de la relación de estos procesos con la intensidad y duración de los efectos característicos de un fármaco. Es decir esta área de la Farmacología, se ha orientado a clarificar la relación entre el tamaño de la dosis y la frecuencia de administración, con la intensidad y duración del efecto farmacológico.

Para producir su efecto característico un fármaco debe estar presente en concentraciones adecuadas en su lugar de acción. En Medicina Veterinaria este requisito se complica por la variedad de especies animales a los que se administran fármacos como agentes terapéuticos. Con frecuencia se observan amplias variaciones en la intensidad y duración de los efectos farmacológicos entre las especies de animales domésticos cuando se administra un fármaco a un mismo nivel de dosificación (mg/kg.). Estas variaciones pueden atribuirse a diferencia en la disponibilidad biofásica del fármaco o en la sensibilidad inherente a los sitios receptores celulares. El término sensibilidad biofásica se refiere a los niveles de fármaco que se alcanzan en el sitio de acción. Los estudios de farmacología clínica contienen la idea de que gran parte de las variaciones de especies en las respuestas a los fármacos son debidas a diferencias en la disposición cinética de estos.

Como se mencionó anteriormente, la iniciación y duración e intensidad del efecto de un fármaco dependerá del número de moléculas que alcancen el sitio de acción y del tiempo que permanezcan en él. Esto a su vez será el reflejo de la concentración plasmática del fármaco libre. El estudio de la relación existente entre la concentración plasmática (Cp) versus el tiempo (t) muestra más claramente esta dependencia. *La forma de la curva Cp vs t dependerá* especialmente del fármaco, la dosis empleada y la vía de

administración utilizada.

El proceso de absorción es el único factor que produce el aumento en la concentración plasmática del fármaco. Mientras que por el contrario, los procesos de distribución, metabolismo y excreción remueven la porción de fármaco libre presente en el plasma. Si se considera que tanto la velocidad de absorción como la velocidad de eliminación son procesos que siguen una *cinética de primer orden, es decir son proporcionales a la cantidad de fármaco en el sitio de administración la primera y a la cantidad de fármaco en el organismo la segunda*, es lógico suponer que en una primera etapa la cantidad en el sitio de administración será mucho mayor que la cantidad de fármaco en el plasma por lo tanto la velocidad de absorción será mayor que la de eliminación. Posteriormente, a medida que disminuye la cantidad del agente en el sitio de administración y aumenta su concentración plasmática, las dos velocidades tienden a igualarse. Finalmente, la velocidad de eliminación será superior a la absorción debido al aumento mayor de la concentración plasmática comparada con la cantidad remanente de fármaco en el sitio de administración. Los cambios descritos en la concentración de fármaco con respecto al tiempo se muestran en la Figura 4-1.

Se ha comprobado que el fármaco para producir su acción biológica debe alcanzar cierta concentración umbral, este nivel se conoce como **concentración plasmática mínima efectiva (CPME)**. De acuerdo a ello existirá un **período de latencia (PL)** en la producción del efecto que estará dado por todo aquel tiempo durante el cual los niveles plasmáticos permanezcan bajo el mínimo efectivo. En cuanto a la intensidad del efecto farmacológico un índice de él es la concentración plasmática máxima alcanzada por el fármaco. Así mientras mayor sea ésta, mayor será la cantidad de fármaco que llegará al sitio de acción y más intenso será el efecto producido.

Curva concentración plasmática/tiempo

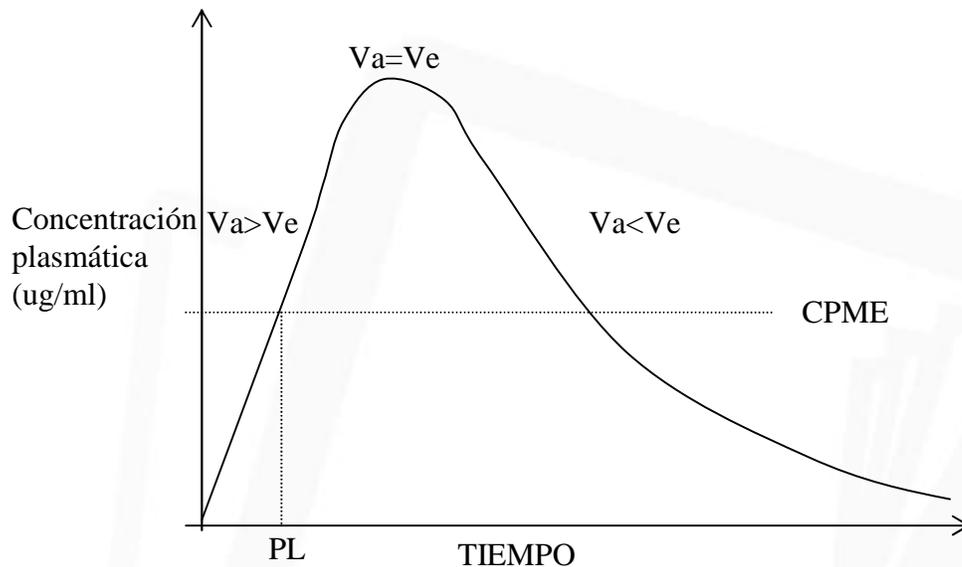


Figura 4-1. Curva de concentración plasmática versus tiempo.

PRINCIPIOS BASICOS DE FARMACOCINETICA

La farmacocinética puede definirse como la descripción de los cambios de concentración de los fármacos dentro del organismo, debido a su distribución, metabolismo y excreción. Todos estos fenómenos se pueden expresar de forma matemática a partir de la curva de niveles plasmáticos/tisular en relación al tiempo.

Las constantes biológicas de los fármacos que definen su comportamiento farmacocinético están basadas en las relaciones de proporcionalidad que existen entre las cantidades de fármaco presentes en los diferentes compartimentos.

El modelo más simple es el **monocompartimental** en el que la disposición del fármaco en el organismo después de una administración intravenosa sigue una *cinética de primer orden u orden uno*, en la que la velocidad de eliminación varía con el tiempo y es directamente proporcional a la concentración remanente del fármaco en el organismo.

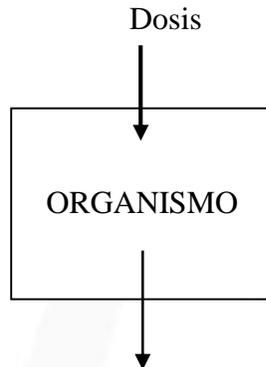


Figura 4-2. Modelo monocompartimental

Con el fin de emplear ecuaciones relativamente simples para describir la captación y disposición del fármaco, el organismo es considerado como un compartimento simple lleno de fluidos (Figura 4-2). Una inyección de un bolo intravenoso de un fármaco es modelada por la introducción instantánea de una cantidad de fármaco dentro del compartimento. El fármaco al ser introducido en el vaso sanguíneo es distribuido instantánea y homogéneamente dentro del compartimento (sangre y tejidos bien irrigados). El *volumen de distribución aparente* del fármaco, será el que este ocupe en el compartimento central.

Simultáneamente con la distribución, el fármaco es eliminado desde el organismo. Este proceso involucra la conversión química del fármaco en el hígado hacia un metabolito o la remoción física a través del riñón, en conjunto estos procesos son denominados **eliminación** y generalmente es un proceso de primer orden, es decir la tasa de eliminación del fármaco desde el organismo es proporcional a la concentración de éste en la sangre. Esto es análogo a la observación común de la velocidad del vaciado del agua de un estanque la que es proporcional a la altura del nivel del agua. En términos matemáticos la tasa de eliminación que es proporcional a la concentración de fármaco en la sangre es expresada por

$$dC/dt = \alpha C \quad (1)$$

donde dC/dt es la tasa de declinación de la concentración de fármaco en la sangre. La ecuación puede ser redefinida para incluir una constante de proporcionalidad K , para llegar a la ecuación (2)

$$dC/dt = -KC \quad (2)$$

La constante de proporcionalidad K , es denominada constante de eliminación. El signo negativo indica que la concentración de fármaco decrece con el tiempo. Dado que la concentración de fármaco, más que su diferencial, es de mayor interés, la ecuación (2) puede ser ordenada para originar la ecuación (3).

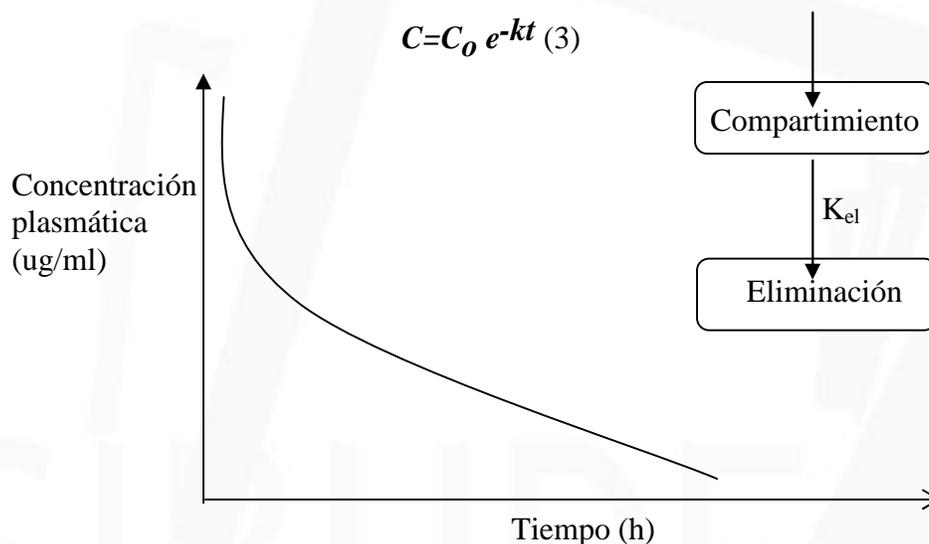


Figura 4-3. Curva concentración plasmática versus tiempo para un fármaco administrado por vía intravenosa.

K es ahora incorporada en un término exponencial y C_0 es la concentración de fármaco en la sangre inmediatamente después de la administración. El gráfico de la concentración de fármaco en la sangre después de la administración de un bolo intravenoso se muestra en la Figura 4-3.

Retomando el modelo de un compartimento lleno de líquido, cuando el fármaco es colocado en el compartimento, este se distribuye inmediatamente a través del volumen lleno de líquido. En términos matemáticos, el volumen de distribución de un fármaco en el organismo, V , puede ser expresado como $V = X/C$ (4) donde X es la cantidad de fármaco en el organismo y C es la concentración de fármaco en la sangre. Debido a que el único momento en que la cantidad de fármaco intacto en el organismo es conocido con

certeza, es inmediatamente después de la administración de la dosis, el volumen de distribución es estimado por la división de la dosis administrada por la concentración de fármaco inicial en la sangre C_0 .

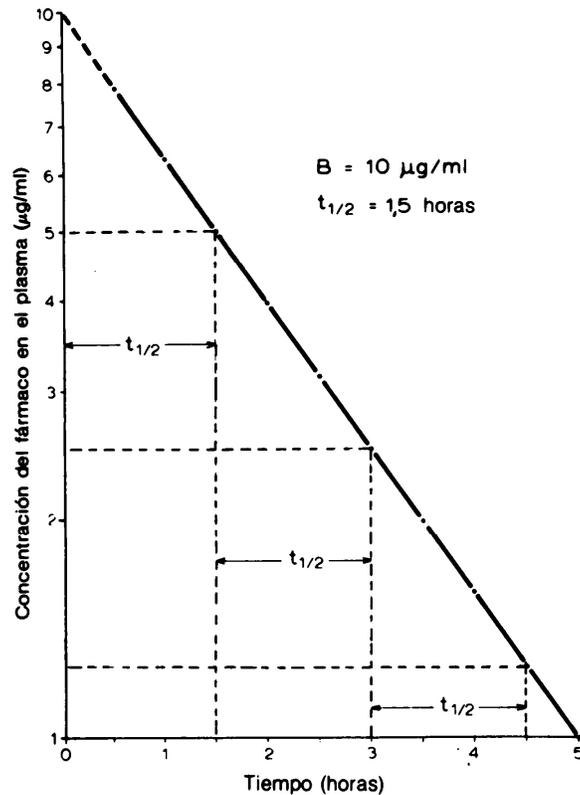


Figura 4-4. Curva semilogarítmica que muestra la declinación de la concentración plasmática con el transcurso del tiempo.

Para caracterizar la farmacocinética de un fármaco en un paciente, es necesario determinar la constante de eliminación además del volumen de distribución. Esto es difícil de hacer desde la figura 4-3. Un medio conveniente para estimar la constante de eliminación es graficar los datos de la figura 4-3 expresando los datos de concentración plasmática como valores de logaritmo natural versus el tiempo ($\ln C$ vs t). Considerando la ecuación (3) como logaritmo natural tendremos.

$$\ln C = \ln C_0 e^{-kt} \quad (6)$$

Esta es la ecuación de una línea recta. Por lo tanto, al graficar el logaritmo de la concentración de fármaco contra el tiempo tendremos la figura siguiente (Figura 4-4) que corresponde a una línea recta en la cual la pendiente es K (constante de eliminación: K_{el}) y el intercepto es igual a $\ln C_0$.

También es posible determinar el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), el cual es definido como *el tiempo que toma una concentración determinada de fármaco en el plasma en declinar a la mitad de su concentración*. Es decir es el tiempo requerido por el organismo para eliminar la mitad de la cantidad de fármaco presente en él. En la curva de concentración plasmática vs tiempo, la vida media se calcula midiendo el tiempo requerido por cualquier concentración de fármaco para que se reduzca al 50% durante la fase de eliminación. La vida media está relacionada con la constante de eliminación por la siguiente ecuación.

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{el} \quad (7) \text{ donde } 0.693 \text{ es el logaritmo natural de } 2.$$

Clearance o aclaramiento corporal

Se define este parámetro como el volumen teórico de plasma desde el cual es removido el fármaco por metabolismo y excreción en la unidad de tiempo, y se expresa en términos de ml/kg.min. El Clearance corporal (Cl) de un fármaco es una función de Vd y de K_{el} .

$$Cl = \frac{\text{Tasa de remoción del fármaco (mg/min)}}{\text{Concentración plasmática del fármaco (ug/ml)}}$$

$Cl = k_{el} * Vd$ (8) y es la suma de las clearance parciales de metabolismo (Cl_m) y de excreción: Clearance renal (Cl_r) + Cl biliar + Cl leche +... etc.

$Cl_m = k_m * Vd$ (9) k_m = constante de metabolización.

$Cl_r = k_{el} * Vd$ (10) k_{el} = constante de velocidad de excreción renal.

Considerando la ecuación (7)

$$t_{1/2} = 0.693 Vd / Cl \quad (11)$$

Esta es una relación muy importante debido a que demuestra que la vida media de un fármaco es dependiente tanto del volumen de distribución como del Clearance. Por lo tanto, *valores de vida media alto no necesariamente indican o reflejan una eliminación lenta*. Un fármaco puede tener un metabolismo muy eficiente, *pero debido a que exhibe un gran volumen de distribución puede tener una larga vida media*.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA ORAL

Absorción oral de primer orden. A diferencia de la administración de un bolo intravenoso, en el cual el ingreso de fármaco a la circulación es instantáneo, la administración oral aporta fármaco al plasma durante un cierto tiempo. Este proceso de entrada de fármaco a la sangre generalmente es mejor descrito por un proceso de primer orden similar al proceso de eliminación. La Figura 4-5 muestra la curva concentración - tiempo de un fármaco luego de la administración oral.

La siguiente ecuación describe la concentración de fármaco en la sangre luego de la administración oral:

$$C = \frac{k_a F D}{V(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (12)$$

Todos los parámetros de la ecuación (12), excepto por F y k_a , son los mismos de las ecuaciones desde la (2) a la (6). F= es la biodisponibilidad o la fracción de la dosis oral que alcanza la circulación sistémica y k_a es la constante de absorción de primer orden.

El examen de la Figura 4-5, revela ciertos parámetros que caracterizan una curva de absorción oral. Estos son: **a)** La concentración máxima (C_{max}); **b)** El tiempo en que se logra la C_{max} , denominado (T_{max}) y **c)** el área bajo la curva de la concentración de fármaco en el tiempo(ABC). El tiempo de concentración máxima depende de la relación entre la velocidad de absorción y la velocidad de eliminación. A mayor velocidad de absorción más temprano se logra la C_{max} . *En fármacos que siguen una cinética de primer orden, el incremento de la dosis no influencia el T_{max} pero puede*

incrementar la C_{max} . El área bajo la curva (ABC) es la relación entre la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica y el Clearance del fármaco. Mientras mayor sea la fracción de dosis de fármaco que alcance la circulación mayor será el área bajo la curva. Por el contrario a mayor Clearance menor es el ABC. El área bajo la curva puede calcularse por el método de los trapecios.

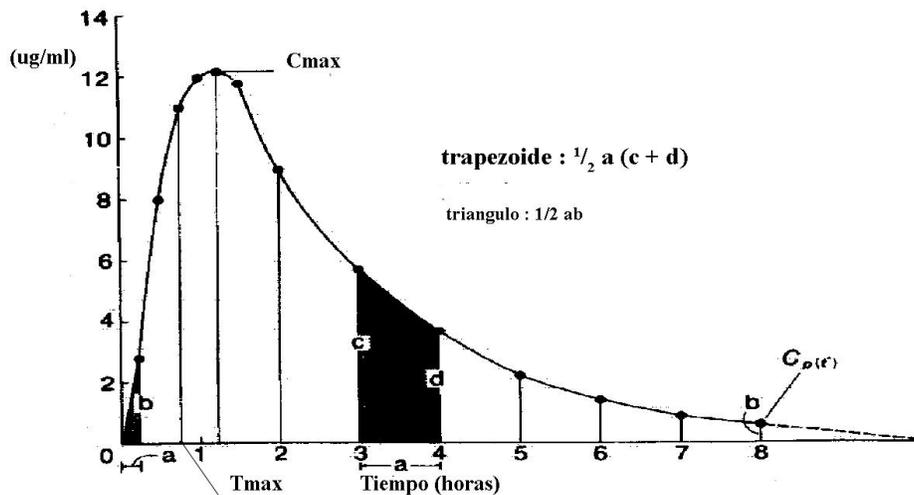


Figura 4-5. Curva concentración plasmática versus tiempo para un fármaco administrado por vía oral.

El área bajo la curva ofrece un método para estimar la fracción de una dosis oral de fármaco que es absorbida. El ABC luego de la administración oral es comparada con el ABC luego de la administración intravenosa. Dado que una dosis administrada por vía intravenosa esta completamente disponible en la circulación sistemática y el Clearance del fármaco es el mismo independiente de la ruta de administración, la relación entre el ABC-oral y el ABC-iv, da un valor de F , esto es:

$$F = \frac{ABC \text{ oral}}{ABC \text{ iv}} \times 100$$

En términos farmacocinéticos F representa la **biodisponibilidad** del fármaco, es decir la cantidad, expresada en porcentaje de un fármaco, que

administrado por una vía y en una forma farmacéutica particular alcanza la circulación general.

Por definición la inyección intravenosa de una sustancia farmacológica representa la disponibilidad sistémica completa. Si no hay disponible un preparado farmacológico iv, se puede usar un patrón de referencia oral (generalmente una solución acuosa bien conocida o un elixir) para la comparación, en cuyo caso se mide la biodisponibilidad relativa, comparando las ABC de ambos fármacos administrados por vía oral.

$$F_{rel} = \frac{ABC \text{ oral (1)}}{ABC \text{ oral (2)}} \times 100$$

Cuando la absorción sistémica de un fármaco es incompleta la relación de las áreas es menor de 100%. Esta situación puede presentarse por diversas razones que pueden ser de naturaleza físico-química y/o fisiológica. Se incluyen la escasa disolución del producto farmacológico (formas de administración sólidas) en los líquidos gastrointestinales, la inestabilidad o inactivación del fármaco en el contenido luminal, disminución del paso de fármaco a través de la mucosa intestinal y metabolismo en la pared intestinal o en el hígado que precede a la entrada del fármaco en la circulación general (efecto de primer paso).

Modelos bicompartimental y multicompartimental. Muchos fármacos, debido a sus características físico químicas no son captadas de igual forma por todos los tejidos, por lo que presentan una distribución preferencial hacia tejidos altamente perfundidos tales como: corazón, hígado, pulmones y riñones, constituyendo junto con la sangre, el compartimento central y luego se distribuyen hacia órganos y tejidos con menor perfusión como el músculo esquelético y las grasas.

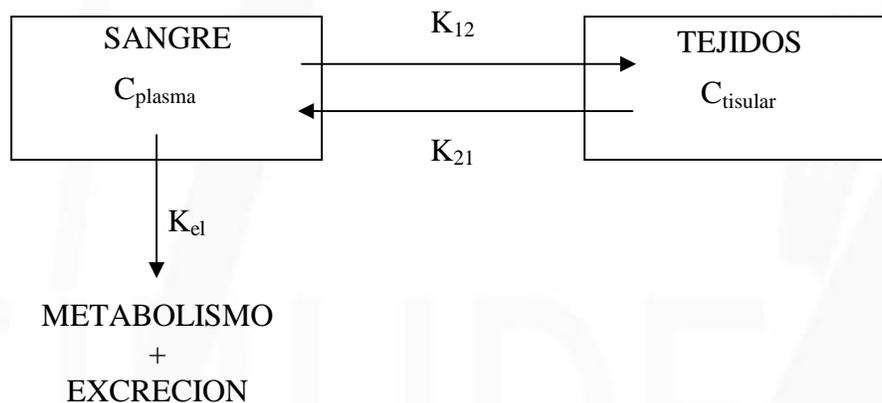
El modelo más frecuente utilizado para los medicamentos en medicina veterinaria es el bicompartimental. La concentración sanguínea del fármaco experimenta al principio un decrecimiento más o menos rápido, que corresponde básicamente a la distribución desde la sangre a los diferentes tejidos del organismo hacia los cuales el fármaco se reparte. Una segunda

fase de decrecimiento más lento corresponde a los procesos de eliminación del fármaco desde el compartimento central, esto permite definir las constante de transferencia de fármaco desde un compartimento a otros k_{12} , k_{21} , k_{22} donde:

k_{12} : es la constante de transferencia desde el compartimento central hacia el periférico (1 \rightarrow 2)

k_{21} : es la constante de transferencia desde el compartimento periférico hacia el central (2 \rightarrow 1)

k_{el} : es la constante de eliminación desde el compartimento central.



La fórmula general que define este modelo bicompartimental es:

$$Cp = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

Donde A y B representan los interceptos de las ordenadas en el origen obtenidas por la proyección de las rectas correspondientes a la fase rápida (A) y lenta (B) de disposición. Además α y β son constantes híbridas de disposición correspondiente a la fase rápida de distribución y a la lenta de eliminación, respectivamente.

El volumen de distribución (Vd) representa el volumen corporal teórico en el cual se reparte el medicamento. Los ácidos débiles, tienen de un modo general un bajo volumen de distribución (0,2 - 0,8 L/kg) debido al alto grado de ionización en la sangre que limita su distribución desde la sangre hacia el espacio extra e intracelular.

Ejercicio. Un animal recibe una dosis intravenosa de 100 mg de un fármaco. Se toman muestras de sangre y son analizadas para conocer las concentraciones de fármaco. Se encontraron los siguientes resultados:

Tiempo (h)	Concentración (µg/L)
0	500
2	250
4	125
6	62.5

Determine el volumen de distribución, la constante de eliminación, la vida media y el clearance del fármaco.

Solución. El primer paso es graficar el ln de la concentración plasmática versus tiempo. Los parámetros pueden ser estimados entonces como sigue:

$$1. \text{ Volumen de distribución: } V_d = \frac{D \text{ 100 mg}}{C_0 \text{ 500}\mu\text{g/L}} = \frac{1000 \times 100 \mu\text{g}}{500 \mu\text{g/L}} = \mathbf{200L}$$

2. Constante de eliminación (pendiente = -K)

$$-K_{el} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_1 - t_2} = \frac{\ln 250 - \ln 125}{2 - 4}$$

$$-K_{el} = \frac{5.521 - 4.838}{-2} = \frac{0.693}{-2} = -0.346 \text{h}^{-1} \quad \therefore K_{el} = \mathbf{-0.346h^{-1}}$$

2. Vida Media: $t_{1/2el} = \frac{0.693}{K_{el}} = \frac{0.693}{-0.346} = \mathbf{2h}$

4. Clearance: Si $K_{el} = \frac{Cl}{V}$ entonces $Cl = K_{el} * V$ $Cl = -0.346 \text{h}^{-1} \times 200 \text{ L} = \mathbf{69L/h}$

Capítulo 5

VARIACIONES EN EL EFECTO DE LOS FÁRMACOS

Cuando se administran dosis equivalentes de un fármaco a diversos individuos, es común que se observen efectos de intensidad diferente, lo que muestra que hay variaciones individuales con respecto a la susceptibilidad de los seres vivos a la acción de los fármacos.

Sin embargo, por similitudes en la estructura y organización de los individuos, existen también similitudes en las respuestas a fármacos en un amplio número de vertebrados, lo que permite enfocar en forma más amplia los efectos farmacológicos.

Clasificación de las variaciones:

A) De acuerdo al tipo de variación

- 1) **Variaciones cualitativas.** En ocasiones algunos fármacos desarrollan un efecto que no está descrito como norma para él y en muchos casos se trata de un efecto opuesto al observado en la mayoría de los individuos.
- 2) **Variaciones cuantitativas.** Son variaciones que se relacionan con las modificaciones en la magnitud de la respuesta esperada, frente a la acción de un determinado fármaco.

B) De acuerdo a variaciones de grupos poblacionales

- 1) **Variaciones de especie.** Estos tipos de variaciones son particularmente importantes en Medicina Veterinaria, ya que se debe tratar al menos con 10 especies de animales domésticos diferentes.

Además son variaciones de tipo cualitativo y son importantes de considerar debido a que la valoración biológica de los efectos de los fármacos se realiza en especies de laboratorio.

Como ejemplo de variación cualitativa se puede citar la actividad de la morfina que ejerce un efecto depresor del SNC en el hombre, perro y rata; en cambio en el caballo, la cabra y el gato actúa excitándolo.

Las diferencias cualitativas, dependiente de la especie en la actividad de un fármaco, pueden tener varias causas; especialmente existen diferencias en la absorción gastrointestinal entre los rumiantes y los animales de estómago sencillo. En los rumiantes el volumen de líquidos a nivel de pre-estómagos es muy grande frente a la superficie de absorción, es por ello que muchos medicamentos o tóxicos se absorben más lentamente en los rumiantes que en los omnívoros. Así por ejemplo, el período de absorción de las sulfas es aproximadamente 4 veces mayor en los rumiantes que en las otras especies.

Las diferencias cuantitativas de sensibilidad frecuentemente se deben a diferente actividad o dotación enzimática de las distintas especies. Si se inyectan, por ejemplo una dosis de Petidina de 20 mg/kg, que es tóxica para el hombre, en el perro en cambio constituye una dosis fácilmente tolerable que no manifiesta signos de toxicidad. Esto se debe a que el hombre cada hora biotransforma sólo el 20% del analgésico administrado; a diferencia del perro, que alcanza el 90%. Por lo tanto, la sensibilidad frente a un fármaco resulta inversamente proporcional a la velocidad de biotransformación. Un ejemplo análogo lo ofrece la Oxifenbutazona cuya vida media en la sangre humana es, aproximadamente 150 veces mayor que en la sangre del perro y del caballo, por lo tanto las dosis normales descritas en el hombre, son demasiado pequeñas para estas especies.

La diferente dotación en colinesterasas en las diversas especies tiene importantes consecuencias terapéuticas. El anestésico local procaína, es rápidamente inactivado, en casi todas las especies por acción de estererasas. Sin embargo, en el caballo la hidrólisis se realiza con tal lentitud que el fármaco actúa como estimulante central después de que es absorbido.

2) Variaciones de grupo dentro de una especie. En una misma especie es factible agrupar los individuos de acuerdo a características comunes, que van a estar induciendo variaciones. Así tenemos: a) Condiciones ambientales. b) Raza. c) Sexo. d) Peso. e) Edad. f) Estado patológico.

- a) **Condiciones ambientales.** Se ha comprobado que modificaciones en la temperatura, estación del año, altitud, etc. pueden inducir variaciones en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo: Se ha observado que en ratas sometidas a temperatura de 13 a 15° C la Clorpromazina aumenta su efecto depresor, en cambio, a temperatura de 25 y 30°C ejerce un efecto excitatorio.
- b) **Raza.** La sensibilidad a los medicamentos y tóxicos varía no solo entre las distintas especies, sino que difieren también dentro de la misma especie. Por ejemplo, en distintas razas de ratas se encontraron considerables diferencias en la velocidad de N-Alquilación de barbitúricos. Otro ejemplo es la hipertermia maligna que es más frecuente en ciertas razas de cerdos.

La mayoría de los conejos pueden ingerir belladona y otras especies vegetales del género Atropa, sin sufrir perjuicios, ya que poseen en el plasma una atropinoesterasa muy activa, que falta en la mayoría de los mamíferos. Esta capacidad de hidrolizar la atropina es transmisible por herencia, si falta el gene correspondiente los conejos afectados son igualmente sensibles a la atropina como otras especies.

- d) **Sexo.** Se ha comprobado también variaciones de la sensibilidad a los fármacos dependientes del sexo. Así las ratas hembras permanecen anestesiadas, durante un tiempo que es aproximadamente 3 veces superior al tiempo descrito para los machos, con las mismas dosis de Hexobarbital. Estas diferencias no se deben a que los sistemas enzimáticos oxidantes estuvieran presentes en concentraciones más elevadas en las ratas machos, sino que **los microsomas del hígado de los machos fijan mayores cantidades de Hexobarbital que en las hembras.**

Se debe tener en cuenta ciertas condiciones propias de las hembras que tienen incidencia en la aparición de variaciones en el efecto de fármacos.

1. **Gestación y Lactancia.** Son condiciones que modifican la cuantía de los emuntorios, con lo que se modifica la concentración sanguínea de los fármacos.

- 2. Modificaciones Cíclicas en tasas hormonales.** Los niveles hormonales de estrógenos y progestágenos están modificando las funciones específicas que pueden inducir en la variación en el efecto de fármacos.

Peso Corporal. La razón existente entre la cantidad de fármaco administrado y el peso corporal, determinan la concentración deseada en el sitio de acción para un efecto determinado. De esta manera la dosis debe estar convenientemente ajustada. Sin embargo, conviene recordar lo relacionado con la distribución de un fármaco en el organismo, especialmente si se trata de la administración de fármacos liposolubles en individuos obesos.

Edad. Es el factor de mayor importancia, debido a que hay que considerar que el animal joven es un organismo funcionalmente subdesarrollado y que por otro lado el animal viejo, no es solo un individuo que ha perdido su vigor sino que con el transcurso del tiempo sus tejidos han sufrido deterioro que lo llevan a condiciones funcionalmente disminuidas.

La farmacocinética varía según la edad, pero es sobre todo en el recién nacido y en el animal joven en que comparativamente con el adulto se observan diferencias importantes las que se explican por modificaciones en:

- a) **La difusión.** La barrera hematoencefálica del recién nacido y sobretodo la del prematuro es más permeable a ciertas sustancias que la del adulto (bilirrubina, barbitúricos, morfina). Esto explica de por que una dosis de barbitúrico 3 veces inferior a la utilizada en el adulto produce depresión respiratoria en el recién nacido.
- b) **Las biotransformaciones.** Este factor es preponderante en el recién nacido cuyos sistemas enzimáticos de los microsomas hepáticos son aún inmaduros: los medicamentos que normalmente siguen la vía de la glucorono conjugación corren peligro de acumularse en su forma libre, lo que explicaría cuadros de intoxicaciones agudas por cloranfenicol en prematuros.

En los individuos viejos, una disminución en las biotransformaciones no se debe excluir, ya que la capacidad funcional del hígado (medida por la prueba de la BSP) se halla sistemáticamente disminuida.

- c) **Eliminación.** Se ha descrito que en el perro los glomérulos están histológicamente maduros a las 2 semanas de edad, mientras que la función tubular parece estar funcionalmente completa a las 12 semanas de edad.

La filtración glomerular del recién nacido sólo representa entre 30% al 40% la del adulto. Lo que explica que un gran número de fármacos (en particular los antibióticos) tengan una vida media plasmática muy larga y que alcancen concentraciones tóxicas si no se reduce su posología.

Estados patológicos. A pesar de que los medicamentos están destinados al enfermo y no al individuo sano, sin embargo el estado patológico es capaz de modificar los efectos del fármaco, disminuyéndolos o aumentándolos.

a) **Disminución de los efectos**

- Por limitarse la absorción digestiva.
- Por disminución de la absorción parenteral.
- Por aumento de la eliminación renal.

b) **Exacerbación de los efectos**

- absorción exagerada.
- Difusión facilitada.
- Retardo de la inactivación hepática.
- Retardo o insuficiencia en la eliminación renal.

3. **Variaciones individuales.** Son aquellas variaciones que se producen debido a causales intrínsecas del individuo. Son por lo general de tipo cuantitativo y se refieren al grado de reaccionabilidad del individuo frente a la administración de determinadas dosis de fármaco.

Frente al establecimiento de una curva dosis-efecto, en que se consta de una población perfectamente definida (en lo que se refiere a la eliminación de variaciones tanto de especie como de grupo), así, tomando el tipo más simple de relación lineal, se observará en la Figura 5-1:

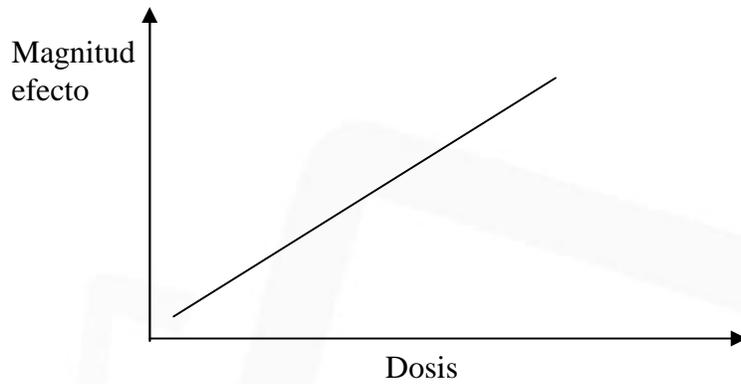


Figura 5-1. Relación dosis-efecto de tipo lineal.

Ahora, si nosotros tomamos uno de esos puntos de la abcisa que corresponde a una dosis de promedio y lo aplicamos a una población, vamos a ver que estableceríamos 3 grupos básicos de individuos, distribuidos según la curva normal (Figura 5-2).

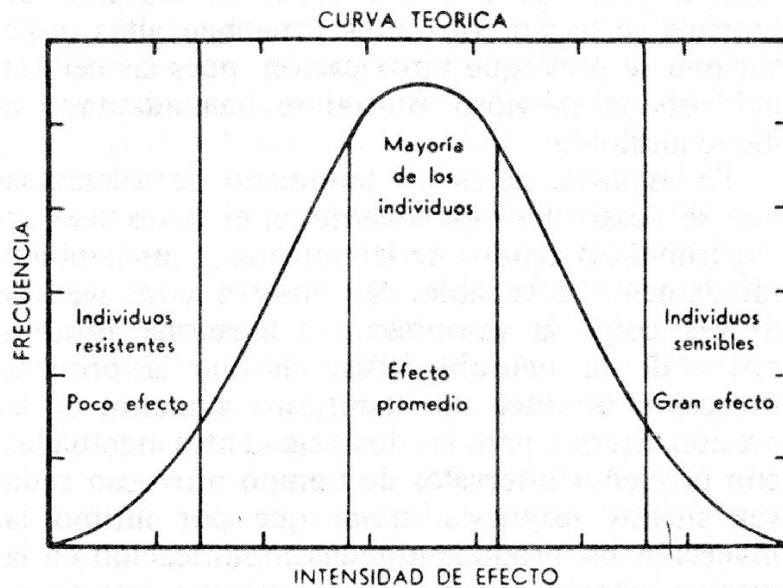


Figura 5-2. Distribución de una población de individuos en respuesta a una dosis de fármaco.

CAUSAS DE FLUCTUACIONES INDIVIDUALES

Es sabido que no existen dos individuos que sean exactamente iguales y que aún los gemelos son solamente semejantes. Estas diferencias están dadas por patrones tanto genéticos como ambientales y es así como las variabilidades individuales en el efecto farmacológico estarían dadas por estas dos causales conjugadas.

- a) **Factores genéticos de las fluctuaciones.** Los factores genéticos son considerados causa normal de variación en el efecto de los fármacos, (sensibilidad de tejidos susceptibles y cantidades y calidades de enzimas biotransformadoras) y son responsables de un número sorprendente de modificaciones tanto cualitativas como cuantitativas de las actividades de los fármacos.

Aquí aparece el concepto de **Idiosincrasia** el cual se refiere a las fluctuaciones individuales presumiblemente debido a la existencia de tejidos susceptibles anormales (con relación al común) y/o existencia de dotaciones enzimáticas participantes en biotransformaciones no comunes al resto de los individuos de la misma especie. Ej. : El fármaco Succinilcolina en dosis usuales produce "apnea prolongada" en ciertos individuos, los cuales al parecer tienen una colinesterasa atípica que no biotransforma la Succinilcolina en su metabolito común.

- b) **Factores ambientales de las fluctuaciones.** Dentro de este ámbito tendremos que dedicar nuestra atención a las situaciones de variación del hábitat, lo que va a tener injerencia como fluctuación en el efecto farmacológico.

Tolerancia. Concepto farmacológico que se refiere a una disminución gradual y progresiva del efecto de una misma dosis de fármaco que se administra repetidamente durante un período prolongado. Los mecanismos que participan en el desarrollo de este fenómeno no son del todo conocidos y se postula:

- a) *Inducción de síntesis de enzimas participantes en su biotransformación.*
b) *Formación de alguna sustancia X (pudiendo ser metabolito del mismo fármaco al que se está desarrollando tolerancia), la cual puede formar*

un complejo inactivo con el fármaco y/o unirse a los receptores del fármaco, generando un mecanismo de antagonismo en el receptor.

Tolerancia cruzada. Se refiere al hecho de que cuando se desarrolla tolerancia para un fármaco A también es posible observarla para fármacos B los cuales tienen afinidad de estructura química con A. Ej. : Morfina con Meperidina y Metadona.

Hipersensibilidad. Es el fenómeno caracterizado por la presentación de sensibilidad anormal del organismo. Es una respuesta catalogada como variación cualitativa de un efecto farmacológico. Su origen como toda alergia es un mecanismo de antígeno-anticuerpo, pero la mayoría de las veces se ha visto que el fármaco que actúa como alérgeno, no es el antígeno completo. Los fármacos de naturaleza proteica y de bajo peso molecular pueden transformarse en antígenos al unirse a proteínas (Haptenos). De todas maneras, por definición, es necesario que haya existido un contacto previo del fármaco con el organismo, esto puede producirse cuando:

1. Ha habido tratamientos previos sin presentación del cuadro.
2. Hay tratamiento de larga duración.
3. Presentación del cuadro al primer contacto aparente, entonces hay que pensar en algunas de las siguientes situaciones:
 - a) Contacto de grupos químicos afines a la estructura química de los fármacos que posteriormente presentaron problemas de hipersensibilización (inmunidad cruzada).
 - b) Contactos previos que han pasado inadvertidos. Ej. : Penicilina de la leche materna o de vaca, tetraciclina en carnes o pescado cuando se han utilizado estos antibióticos en su conservación.
 - b) Transferencia pasiva de anticuerpos a través de la placenta, lactancia o transfusiones.

Se debe aclarar que no siempre la sustancia que actúa como hapteno es el principio activo mismo, sino alguna otra sustancia químicamente más compleja (coadyuvante, edulcorante) la que produce la reacción.

Capítulo 6

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

La función principal del sistema nervioso autónomo (SNA), junto con el sistema endocrino, es mantener un medio interno a una composición y temperatura adecuada para el óptimo desarrollo de las funciones celulares. Este sistema, se encarga de la regulación de las funciones viscerales o internas del organismo. Así, la respiración la circulación, la digestión, la secreción de las glándulas exocrinas y de ciertas glándulas endocrinas, son reguladas parcial o totalmente por este sistema. Por su parte, el SNC regula la funcionalidad del SNA a través de las conexiones con la corteza, hipotálamo y bulbo.

- a) **Corteza cerebral.** Parece ser el nivel más elevado en que se relacionan ambos sistemas, especialmente la porción anterior de la corteza límbica y los lóbulos paracentrales que regulan el control voluntario de los esfínteres anal y vesical.
- b) **Hipotálamo.** A nivel del hipotálamo posterior y lateral se ubica el centro simpático. Por su parte el centro parasimpático se encuentra en el hipotálamo medial y anterior. También a nivel hipotalámico se encuentra el centro termorregulador que a través de mecanismos autonómicos aumenta o disminuye la temperatura corporal.
- c) **Bulbo Raquídeo.** A nivel del bulbo raquídeo se ubica el centro respiratorio formado a su vez por un centro inspiratorio y un centro expiratorio que adaptan la frecuencia y amplitud respiratoria a las necesidades corporales. También a nivel bulbar se describen los centros cardioacelerador y cardioinhibidor los que junto al centro vasomotor regulan la actividad cardiovascular.

A pesar de sus conexiones con el SNC, especialmente con la corteza cerebral, la actividad del SNA generalmente es de tipo involuntaria y se ejerce principalmente sobre factores internos tales como: músculo liso (intestinal, bronquial, vascular, etc.), músculo cardíaco, glándulas exocrinas (sudoríparas, salivales), y ciertas glándulas endocrinas (páncreas endocrino).

El SNA, consta de una vía aferente, que lleva los impulsos nerviosos hacia

el SNC y una vía eferente que relaciona los centros cerebrales superiores de control, con los órganos receptores como el músculo liso y las células secretoras. A su vez, la vía eferente está constituida por:

- a) Una neurona que nace del eje cerebroespinal denominada **neurona preganglionar**.
- b) Una segunda neurona que se encuentra fuera del eje cerebro espinal denominada **neurona post-ganglionar**.

DIVISIÓN DEL SNA

De acuerdo a características anatómicas, fisiológicas y farmacológicas el SNA se ha dividido en dos grandes sistemas: El sistema parasimpático (SPS) y el sistema simpático (SS).(Tabla 6-1)

Diferencias anatómicas entre SPS y SS

- a) **Origen.** En el **SS toracolumbar**, la neurona nace de la médula espinal desde la VIII vértebra cervical hasta el segmento lumbar.
 - Los ganglios del **SS** están ubicados fuera del eje cerebro espinal y comprenden 3 grupos:
 - 1) **Vertebrales.** Estos ganglios constituyen una cadena de 22 pares ubicados a ambos lados de la columna vertebral.
 - 2) **Prevertebrales.** Se encuentran en el abdomen, la pelvis y corresponden a los ganglios *celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior y aórtico renal.*
 - 3) **Ganglios terminales.** Se encuentran en la cavidad pélvica y se relacionan con el útero, vejiga y recto.
 - El **SPS** tiene un origen *craneosacral*, en este sistema algunas neuronas nacen del *mesencéfalo*. Ej. : El núcleo del III par que se dirige al ganglio ciliar que se encuentra en la órbita de donde salen fibras post-ganglionares que inervan el músculo constrictor del iris y el músculo ciliar.
 - En el bulbo raquídeo se originan el VII, IX, y X par craneal. El VII por medio de una de sus ramas (cuerda del tímpano) inerva las glándulas salivales, submaxilar y sublingual; mediante el nervio petroso superficial

mayor inerva las glándulas lacrimales. El IX par inerva el ganglio ótico, cuyas fibras post-ganglionares inerva las glándulas parótidas. El X par también tiene su origen en el bulbo raquídeo. Es uno de los nervios parasimpáticos más importantes; sus fibras preganglionares van a los ganglios situados en el corazón, hilio del pulmón, plexo esfágico, plexos del abdomen superior y pared del intestino donde forma los plexos de Auerbach y Meissner. La porción sacral del SPS, está formada por fibras nerviosas que nacen del II, III y IV segmento sacro; sus fibras preganglionares forman el nervio pélvico y sus ganglios están ubicados en las cercanías de la vejiga, recto y órganos genitales.

Tabla 6-1 Diferencias de tipo anatómico entre los sistemas simpático y parasimpático del SNA		
	SISTEMA SIMPATICO	SISTEMA PARASIMPATICO
ORIGEN	Toraco-lumbar	Craneo-sacral
Fibras: preganglionares post ganglionares	Cortas Largas	Largas Cortas
Ubicación de Ganglios	Lejos de tejidos y órganos que inerva	Cerca o dentro del órgano inervado
Proporción entre fibras pre y post- ganglionares	1: 20	1: 1 (excepto el intestino) ³

Diferencias de tipo fisiológico. Estas diferencias se indican en el cuadro siguiente. De acuerdo a los efectos señalados en la tabla 6-2, se puede decir que en aquellos tejidos que reciben inervación tanto del SS como del SPS las respuestas generalmente son antagónicas. Sin embargo no siempre se observa un antagonismo entre ambos sistemas, en algunas estructuras se observan efectos sinérgicos como ocurre a nivel de glándulas salivales en que la estimulación del SS y del SPS aumentan la secreción de saliva (la estimulación del SS estimula la secreción de saliva rica en mucina, en

cambio la estimulación de SPS estimula la secreción de enzimas).

Tabla 6-2. Respuestas observadas a la estimulación de los componentes Simpático y Parasimpático del SNA.

ESTIMULACION	SIMPATICO Respuestas generalizadas	PARASIMPATICO Respuestas Localizadas
Ojo - Iris	Midriasis (α)	Miosis
Corazón	Efecto: Inotropo + (β 1) Cronotropo + (β 1) Dromotropo + (β 1) Batmotropo + (β 1)	Cronotropo-- Dromotropo --
Arterias y arteriolas	Contracción (Alfa) Dilatación (β 2) Alfa mayor que β 2 por lo que el resultante es = Contracción	Leve dilatación
Venas	Contracción α y Relajación β 2	— —
Pulmón - Bronquios - Glándulas	Dilatación (β 2)	Constricción Secreción
Riñón arterias aparato yuxtglomerular	Contracción Secreción de renina	
Tubo digestivo - Motilidad - Secreción - Esfínteres	Ligera inhibición α Contracción α	Fuerte aumento Fuerte aumento Relajación
Hígado	Glucogenolisis β 1	
Glándulas Salivales	Secreción viscosa α	Secreción acuosa

Neurotransmisores. En las sinapsis ganglionares, tanto del sistema simpático como parasimpático y en las terminaciones post-ganglionares del SPS, el neurotransmisor es la Acetilcolina (Ach). En cambio en las terminaciones post-ganglionares del simpático el neurotransmisor es la Noradrenalina (NA) (Figura 6-1).

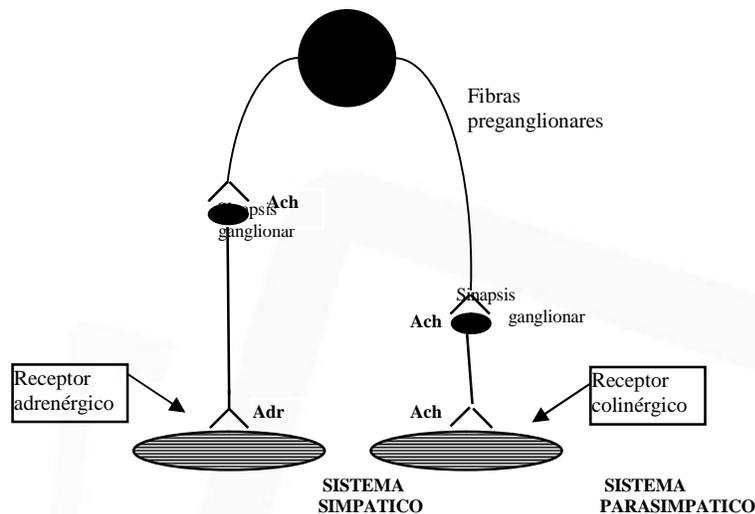


Figura 6-1. Características anatómicas y fisiológicas de las sinapsis del SNA.

Diferencias de tipo farmacológico. Es de interés para la farmacología, establecer los sitios de unión a nivel de las membranas celulares, donde los fármacos que actúan sobre el SNA ejercen su actividad intrínseca. De acuerdo con esto, se describen receptores colinérgicos y receptores adrenérgicos, para indicar la diferente especificidad de acción de los fármacos que actúan a este nivel.

- a) **Receptores colinérgicos.** Son estructuras celulares donde la acetilcolina ejerce su actividad intrínseca y se encuentran ubicados en los tejidos y órganos inervados por la neurona post-ganglionar del SPS.
- b) **Receptores adrenérgicos.** Son aquellas estructuras celulares, ubicadas en los tejidos y órganos inervados por la neurona post-ganglionar del SS, donde los neurotransmisores Adrenalina y Noradrenalina ejercen su actividad intrínseca. Desde este punto de vista, los fármacos que modifican la actividad del SNA, se pueden clasificar en:
 1. Fármacos que imitan y/o facilitan la acción de Acetilcolina o de la Noradrenalina, se denomina fármacos colinérgicos y adrenérgicos respectivamente.
 2. Fármacos que disminuyen y/o bloquean la acción de Acetilcolina o Noradrenalina, se denominaran Fármacos Anticolinérgicos y Antiadrenérgicos respectivamente.



Capítulo 7

FÁRMACOS COLINÉRGICOS O PARASIMPATICOMIMÉTICOS

Con el nombre de fármacos colinérgicos o parasimpaticomiméticos se describen a todas aquellos compuestos que, actuando sobre las células efectoras en forma directa o indirecta, producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras colinérgicas post-ganglionares del sistema parasimpático.

Desde el punto de vista farmacológico, se distinguen dos tipos de receptores, de acuerdo a la diferente especificidad a la acción de los fármacos. Debido a que los efectos de la acetilcolina en el ganglio, son reproducidas por la nicotina, Dale propuso para los efectos ganglionares la denominación de **receptores nicotínicos** mientras que para los que se producen en las células efectoras periféricas son remedados por la muscarina, propuso para estos la denominación de **receptores muscarínicos**.

- 1) **Síntesis de neurotransmisor parasimpático.** La acetilcolina es sintetizada a partir de la unión de la colina con el ácido acético, reacción que es catalizada por la enzima colinoacetilasa, previa activación del acetato con coenzima A, de acuerdo a la secuencia descrita en la Figura 7-1.

Farmacológicamente se puede actuar sobre el SPS mediante los siguientes mecanismos:

- a) **Síntesis de acetilcolina.** El Hemicolinium impide la entrada de colina al interior de la fibra nerviosa. Por otra parte, los derivados de la stilpiridina bloquean la enzima colinoacetilasa. Ambos mecanismos impiden o bloquean la síntesis de acetilcolina.
- b) **Almacenamiento de Acetilcolina.** Se ha demostrado que la acetilcolina se almacena especialmente en las vesículas sinápticas. El **vesamicol** es un fármaco que interfiere con el almacenamiento de

acetilcolina.

c) **Liberación de neurotransmisor.** La liberación de acetilcolina se produce al llegar el impulso nervioso a las terminaciones, y cada vesícula libera un cuanto de neurotransmisor, constituido por varios miles de moléculas, que atraviesan la hendidura sináptica y actúan sobre la célula efectora combinándose con los receptores de la membrana post-sináptica.

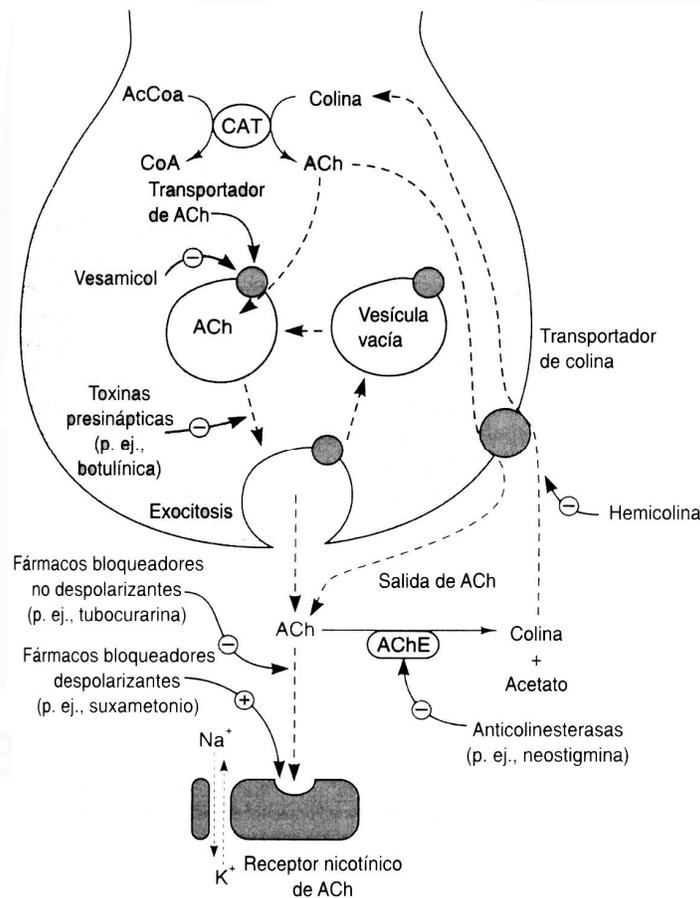


Figura 7-1. Síntesis, liberación y metabolismo de la acetilcolina en la sinapsis colinérgica.

Diversos fármacos impiden la liberación de acetilcolina desde la terminación nerviosa, entre ellos se describen: la *toxina botulínica*, la *tetrodoxina* (que bloquea el canal de Na), *anestésicos locales* (bloquean el

potencial de acción), además del ión *Mg*. En cambio el ión Ca^{++} estimula la liberación de neurotransmisor.

d) **Receptores colinérgicos muscarínicos.** Son aquellos receptores ubicados en órganos o tejidos efectores inervados por la neurona postganglionar del sistema parasimpático y que son selectivamente estimulados por la muscarina. Farmacológicamente se distinguen tres tipos de receptores colinérgicos muscarínicos. Los **receptores M_1** (neuronales) se encuentran principalmente en el SNC, en las neuronas periféricas y en las células parietales gástricas. Los **receptores M_2** (cardíacos) se encuentran en el corazón y también en las terminaciones presinápticas de las neuronas periféricas y centrales. Los **receptores M_3** (glandulares - músculo liso) principalmente producen efectos excitatorios, es decir estimulan la secreción de las glándulas (salivales, bronquial, sudor, etc.), y contracción del músculo liso visceral. También median la relajación del músculo liso vascular como resultado de la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales. En la tabla 7-1, se presentan las principales características de los receptores muscarínicos.

Tabla 7.1. Tipos de receptores colinérgicos muscarínicos

Tipo	Ubicación	Respuesta	Mecanismo
M1	SNC Ganglios entéricos y gástricos	Despolarización (PEPS)	PEPS por disminución conductancia K^+ Estimulación de PqC $\uparrow IP_3$ y DAG $\rightarrow \uparrow Ca^{+2}$ citosolico
M2	Corazón: -N.S-A -Aurícula -N. A-V -Ventrículos	Hiperpolarización Retardo de la repolarización Disminución de la actividad cardíaca	Activación de canales de K^+ Inhibición de Ac \rightarrow AMPC
M3	Músculo liso - estomago - intestino - vesícula biliar - vejiga - bronquial Glandulas - Sudoríparas - Salivales - Bronquiales	Aumenta tono Relaja esfínteres Aumenta secreción glandular	Estimulación de PqC $\uparrow IP_3$ y DAG $\rightarrow \uparrow Ca^{+2}$ citosolico

PEPS. Potenciales excitatorios post-sinápticos

IP_3 : Inositol trifosfato DAG: Diacil glicerol

AC: Adenil ciclasa AMPC: Adenosin monofosfato cíclico. PqC: Proteína quinasa C.

Existen diversos fármacos que activan o estimulan los receptores colinérgicos muscarínicos, reproduciendo la acción de la acetilcolina y son los llamados fármacos colinérgicos directos, los que pueden ser de origen natural (Muscarina, Pilocarpina y Arecolina) o sintético como los ésteres de la colina (Metacolina, Carbacol y Betanecol).

2) **Degradación o biotransformación de la acetilcolina.** La mayor parte de la acetilcolina liberada desde la terminación nerviosa es desdoblada por acción de la acetilcolinesterasa, en colina y ácido acético; este proceso es muy veloz, lo que provoca el rápido término de la acción de la acetilcolina (Figura 7-1).

Se distinguen 2 tipos de colinesterasas: 1) La **acetilcolinesterasa** o colinesterasa verdadera, que actúa específicamente y a bajas concentraciones de acetilcolina. 2) La **butirilcolinesterasa**, denominada pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, que actúa sobre diversos ésteres y sobre la acetilcolina en alta concentración.

La acetilcolinesterasa se encuentra en la sinapsis en dos formas, un 15% en forma estacionaria y un 85% como depósito la que se libera fácilmente para producir la hidrólisis. La pseudocolinesterasa se encuentra en el plasma sanguíneo, hígado y estructuras que rodean las sinapsis nerviosas.

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa.** Diversos fármacos son capaces de inhibir la destrucción de la acetilcolina, debido a que establecen un acoplamiento dinámico con las colinesterasas, denominándose fármacos colinérgicos indirectos, los que de acuerdo al tipo de unión que establecen con las colinesterasas pueden clasificarse en reversibles (Fisostigmina y Neostigmina) o irreversibles (Organofosforados). Finalmente se puede señalar que la acetilcolina no es utilizada como fármaco por tener acciones sobre una gran cantidad de receptores y por ser rápidamente destruida por las colinesterasas.

Fármacos colinérgicos directos: análogos de la acetilcolina.

a) **Esteres sintéticos de la colina.**

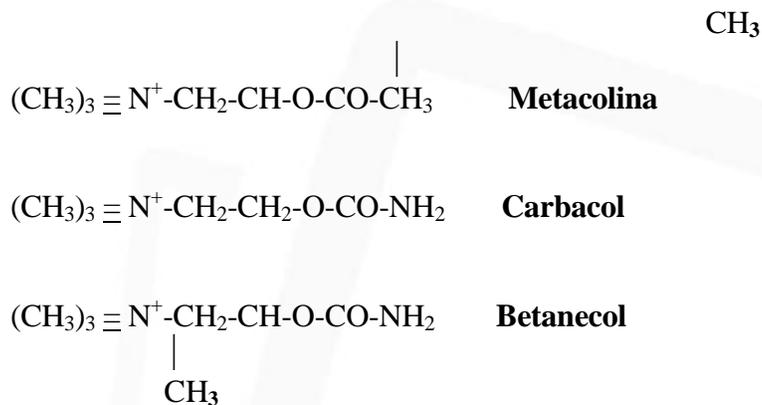


Figura 7-2. Estructura química de los ésteres derivados de la colina.

El mecanismo de acción general de estos fármacos, consiste en la capacidad de combinarse con los receptores muscarínicos de acetilcolina, ejerciendo una actividad intrínseca semejante a la de esta.

Destino en el organismo. La absorción por vía digestiva es muy irregular, en cambio cuando son inyectados por vía subcutánea o intramuscular pasan fácilmente a la sangre. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni la placentaria. No son biotransformados por las colinesterasas inespecíficas y su metabolismo es más lento que el de la acetilcolina.

Efectos farmacológicos. De un modo general sus efectos farmacológicos corresponden a los que produce la estimulación del parasimpático. En el caso de la metacolina, predominan los efectos cardiovasculares, mientras que para el betanecol y carbacol, los efectos se ejercen principalmente sobre el aparato digestivo y las vías urinarias.

Efectos cardiovasculares. La inyección intravenosa de metacolina desciende la presión arterial lo que produce taquicardia refleja. Sin embargo, este efecto puede ser sobrepasado por la acción directa sobre el marcapaso auricular, de modo que la frecuencia cardíaca disminuye.

Efectos en el aparato digestivo. Estos fármacos aumentan las secreciones

digestivas, elevan el tono de la musculatura lisa intestinal y estimulan sus contracciones, siendo el betanecol y el carbacol los más activos a este nivel.

Efectos oculares. En el ojo, producen miosis por contracción del músculo circular del iris y perturbación de la acomodación por contracción del músculo ciliar.

Otros efectos. Aumentan el tonus de los músculos de la vejiga urinaria y facilitan el vaciamiento de esta por consiguiente disminuyen su capacidad. Relajan los esfínteres y estimulan la contracción de los ureteres. Además, aumentan la motilidad y las secreciones del árbol respiratorio. También estimulan las secreciones de las glándulas salivales, lacrimales y sudoríparas.

Usos clínicos. Metacolina y betanecol no son utilizados en Medicina Veterinaria.

Carbacol, es un fármaco muy potente y se debe tener mucho cuidado de la sobreestimulación del tracto gastrointestinal y del útero, cuando se utiliza en animales gestantes. Pequeñas dosis subcutáneas de 1-2 mg a intervalos de 30 a 60 min. de intervalo, se han administrado en caballos adultos para el tratamiento del cólico gaseoso luego de que el tratamiento con catárticos oleosos y/o salinos ha sido instaurado. También se ha utilizado en el bovino en cuadros de impactación o atonía ruminal.

ALCALOIDES COLINOMIMÉTICOS NATURALES

Estos alcaloides, tienen efectos comunes, a pesar de su estructura química y origen diferentes. Su efecto principal consiste en remedar los efectos de la acetilcolina en los efectores periféricos, por acción directa sobre los receptores muscarínicos.

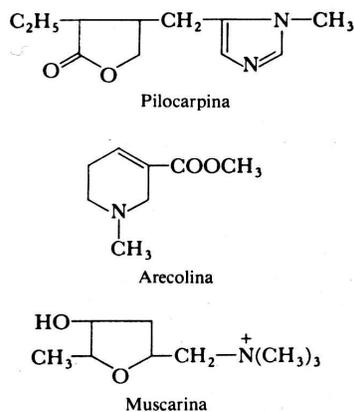


Figura 7-3. Estructura química de los fármacos colinérgicos directos naturales.

Pilocarpina. Es particularmente efectiva en la estimulación de las secreciones de las glándulas exocrinas tales como: glándulas salivales, mucosas, sudoríparas, gástricas, digestivas, pancreáticas. Al igual que la acetilcolina, produce contracción de la musculatura lisa gastrointestinal, aumentando el tono y la actividad peristáltica. Además, posee un potente efecto constrictor de la pupila.

Arecolina. Estimula los receptores muscarínicos de las células efectoras ubicadas en las glándulas exocrinas, músculo liso y cardíaco, donde reproduce los efectos para-simpaticomiméticos. Es más potente que la pilocarpina, deprime la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Además puede producir disnea por contricción de los bronquiolos. También estimula la secreción de las glándulas del tracto digestivo e incrementa los movimientos peristálticos del intestino. Contrae la vejiga urinaria y estimula el flujo de saliva.

Muscarina. Presenta efectos similares a los anteriores y ha sido empleada experimentalmente, debido a sus efectos excitatorios selectivos sobre los receptores muscarínicos.

Usos clínicos. Pilocarpina se utiliza como para-simpaticomimético, en casos de atonías digestivas. También se le indica en el tratamiento de glaucoma.

Arecolina se ha utilizado como ténica en perros en dosis de 1 a 3 mg/kg por vía oral, siendo actualmente reemplazada por otros fármacos más eficaces y de mayor margen de seguridad.

FÁRMACOS COLINÉRGICOS INDIRECTOS (Anticolinesterásicos).

Son fármacos que bloquean las colinesterasas, enzimas que metabolizan la acetilcolina, por lo tanto provocan un aumento del neurotransmisor a nivel de receptores colinérgicos periféricos especialmente aquellos ubicados en el ganglio autónomo, placa motora y receptores muscarínicos del sistema parasimpático. Según el grado de reversibilidad del efecto se puede clasificar en:

- Reversibles

Fisostigmina Neostigmina Edrofonio.

- Irreversibles.

Organofosforados: DFP (Disopropil fluorofosfato), TEPP
(Tetraetilpírofosfato), Parathion, Malathion, Sarin, Triclorfón.

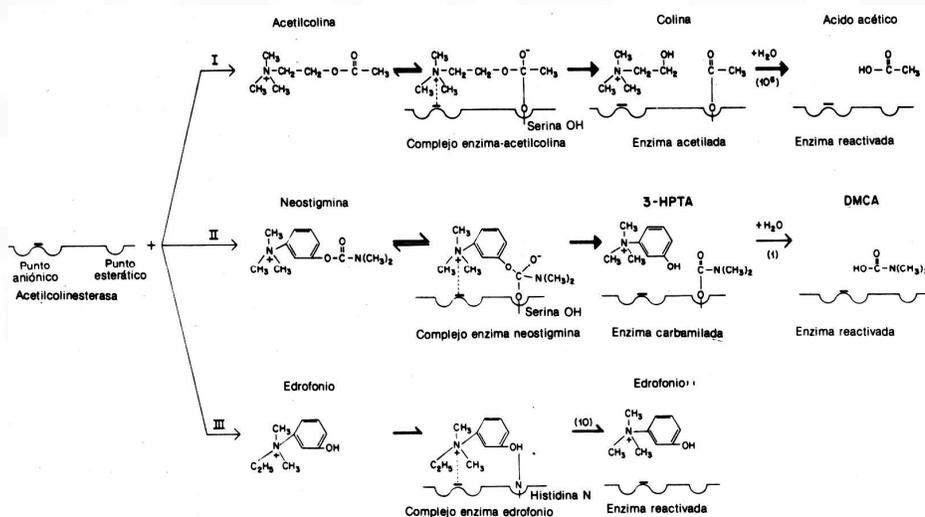


Figura 7-4. Mecanismo de acción de la acetilcolinesterasa y de los fármacos colinérgicos indirectos.

1. El grupo amonio cuaternario de la acetilcolina (ACh) se une a la colinesterasa por fuerzas electrostáticas al sitio aniónico de la enzima. Por otra parte el grupo carbonil del acetato se fija por enlaces covalentes al sitio esterásico de la enzima. Posteriormente, la enzima se libera del grupo amonio cuaternario quedando la colinesterasa acetilada (At) y se

libera colina (CH). Finalmente la enzima acetilada (Act) reacciona fácilmente con el agua originando ácido acético (AA), generándose nuevamente la colinesterasa. Esta última etapa ocurre rápidamente en fracciones de segundos, sin embargo al administrar anticolinesterásicos reversibles como la eserina o neostigmina, la última etapa es un millón de veces más lenta.

2. La Neostigmina (NS) también interactúa con ambos sitios de la enzima (aniónico y esterásico). Como la porción alcohólica de la Neostigmina (NS) es liberada, la enzima carbamílica (Car) reacciona con el agua dando origen al ácido carbámico y la enzima nuevamente regenerada.
3. Los compuestos organofosforados (OP) irreversibles, fosforilan el sitio esterásico de la enzima y forman un complejo enzima-inhibidor muy estable por lo que la disociación de este complejo es muy lenta y la actividad colinesterásica dependerá de nueva síntesis de enzima.
4. Los reactivadores de las colinesterasas, como las oximas (Pralidoxina o PAM, Diacetilmonoxima o DAM) tienen un alta afinidad por los fosfatos, se unen a estos y permiten la regeneración de la enzima.

Mecanismo de acción. Para explicar mejor el mecanismo de acción de los colinérgicos indirectos, es necesario conocer el mecanismo por el cual las colinesterasas producen la hidrólisis de acetilcolina.

La inhibición de las colinesterasas tendrá por consecuencia la aparición de efectos muscarínicos, nicotínicos y a nivel de SNC, además de modificaciones en la transmisión neuromuscular.

Acciones farmacológicas de los colinérgicos indirectos reversibles
Fisostigmina y Neostigmina:

- a) - *Acción sobre la musculatura lisa*
 - Aumento del peristaltismo gástrico e intestinal
 - Broncoconstricción
 - Contracción de vejiga y ureteres con relajación de esfínteres (micción)
- b) - *Acción sobre las secreciones*

Se produce aumento de las secreciones digestivas (gástrica, intestinales, salivales), bronquiales y lacrimales.
- c) - *Acción cardiovascular*

En general se observa una acción muscarínica con bradicardia y disminución de la fuerza de contracción cardíaca.
- d) - *Acción sobre el ojo.* Miosis, espasmo de acomodación, disminución de la presión intraocular, hiperemia de la conjuntiva y lacrimación.

e) - *Acción sobre LA musculatura estriada.* De un modo general, la neostigmina y los anticolinesterasicos favorecen la transmisión neuromuscular lo que se manifiesta por la aparición de fasciculaciones y temblores musculares.

Indicaciones. Los más utilizados desde el punto de vista clínico son los anticolinesterásicos reversibles y las indicaciones principales son: Ileo paralítico, atonía intestinal y urinaria, glaucoma.

Intoxicación por organofosforados. Los síntomas que presenta un animal intoxicado con organofosforados son una exageración de los efectos de la acetilcolina en la periferia del sistema parasimpático. Los signos más destacados son: Salivación, diarrea, vómitos, incontinencia urinaria, sudoración, bradicardia, temblores musculares y parálisis muscular. La causa de muerte es la parálisis respiratoria por acción central y periférica.

Tratamiento. Es específico y si se realiza en forma temprana es muy efectivo. Se utiliza atropina para antagonizar los efectos muscarínicos, la que puede asociarse con oximas para permitir la regeneración de las colinesterasas.

Capítulo 8

ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS, PARASIMPATICOLÍTICOS

Son fármacos que bloquean la actividad colinérgica en los receptores de tejidos y órganos inervados por las fibras post-ganglionares del sistema parasimpático, pudiendo de esta forma actuar libremente el sistema simpático.

Los representantes principales:

- ATROPINA
- ESCOPOLAMINA
- HOMATROPINA.

La actividad principal la desarrollan a nivel de los receptores colinérgicos periféricos o muscarínicos, siendo denominados por esta razón vagolíticos o parasimpaticolíticos.

Existe otro grupo de fármacos que bloquean tanto los receptores muscarínicos como nicotínicos y son denominados bloqueadores mixtos como el Bromuro de Metanteline o Bantine; el Hexociclio-Tral, el Metilnitrato de Atropina y el Metilbromuro de Escopolamina.

Anticolinérgicos muscarínicos. Estos fármacos en su mayoría son alcaloides derivados de la belladona, planta solanácea que en sus hojas y frutos contiene los principios activos: l-hioscianina o Escopolamina y d-l hiosciamina-Atropina. Los que se usan como polvos de hojas, tinturas, extractos y sustancias químicas puras. Existen otras solánaceas que contienen principios activos similares a la atropina como el *Datura Stramonium* - Estramonio (chamico) y otras plantas tóxicas como el palqui.

Atropina. Alcaloide extraído de una planta solanácea denominada *Atropa belladonna*, químicamente puede ser considerada como un ester del tropanol y del ácido trópico.

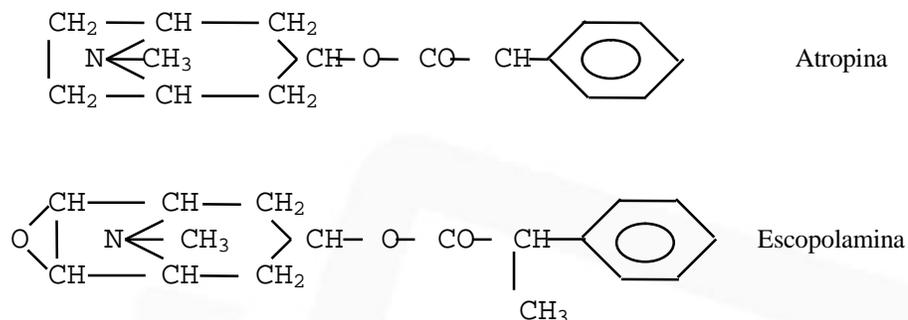


Figura 8-1. Estructura química de atropina y escopolamina.

Mecanismo de acción. Es un inhibidor competitivo de la acetilcolina por lo tanto, impide que esta ejerza su función normal, compitiendo por los receptores muscarínicos del SPS sin desarrollar actividad intrínseca.

La atropina puede también producir bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos del ganglio y placa motora, pero a dosis tan elevadas que no podría ser utilizada con fines terapéuticos demostrándose con esto, que estos receptores exhiben más bien una diferencia de tipo cuantitativo en la afinidad o susceptibilidad con la atropina.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

a) Aparato cardiovascular

- **Corazón.** A nivel cardíaco produce taquicardia, por bloqueo de los efectos del vago sobre el marcapaso sinusal.
- **Vasos sanguíneos.** Poca actividad y a dosis terapéuticas no modifican la presión sanguínea ni arterial a pesar del aumento de frecuencia cardíaca. Esto se debe a que:
 - 1) *La inervación colinérgica en los vasos sanguíneos es pequeña en comparación a la inervación adrenérgica.*
 - 2) *Porque los mecanismos compensatorios del flujo no están alterados.*

En dosis tóxicas la atropina produce disminución de la presión arterial debido a una depresión del centro vasomotor y a una vasodilatación cutánea como consecuencia de la liberación de histamina.

- b) **Acción sobre el ojo.** Bloquea los efectos del parasimpático sobre el ojo, produciendo los siguientes efectos: dilatación de la pupila (Midriasis) con aumento del diametro del iris, parálisis de acomodación (Ciclopejia) por relajación del músculo ciliar, tendencia a aumentar la presión intraocular, por oclusión del canal de Schlemm, por lo tanto su uso está contraindicado en casos de glaucoma.
- c) **Acción sobre el músculo liso.** Dilata la musculatura lisa bronquial por bloqueo del efecto constrictor del vago.
- **Aparato digestivo.** Disminución del tonus, de la amplitud y frecuencia de las contracciones peristálticas; inhibe la hipermotilidad producida por la acetilcolina y fármacos colinérgicos pero no la producida por catárticos irritantes de la pared intestinal. Disminuye además el aumento del tonus producido por la morfina en el tratamiento del cólico.
 - **Aparato urinario.** Relaja los músculos lisos ubicados en los ureteres y vejiga. La vejiga recibe inervación tanto del sistema simpático como del parasimpático. Los efectos derivados de la estimulación del sistema simpático produce dilatación de la vejiga y contracción de esfínteres, a diferencia del sistema parasimpático, que produce los efectos opuestos. Por lo tanto, los efectos de la atropina relajan la vejiga y contrae los esfínteres produciendo retención de orina.
- d) **Acción sobre glándulas exocrinas.** La administración de Atropina, produce disminución de la actividad secretora de las glándulas sudoríparas, salivales y lacrimales. Además, presenta la propiedad de disminuir la secreción gástrica, especialmente disminuye el volumen y concentración de ácido clorhídrico, en individuos normales. Sin embargo, en caso de úlcera péptica disminuye solamente el volumen pero no la acidez. Las secreciones de jugo pancreático, biliar e intestinal son escasamente disminuidas por la acción de la Atropina.
- Secreción bronquial.** Inhibe la secreción de nariz, bronquios y todas las membranas mucosas del aparato respiratorio, con lo cual mejora el flujo de aire.
- e) **Acción sobre el SNC.** En dosis altas estimula el bulbo y centros nerviosos superiores. Sin embargo, a dosis terapéuticas generalmente sólo se

manifiestan sus efectos muscarínicos periféricos. En dosis tóxicas produce excitación central con euforia, alucinaciones e irritabilidad. Además, es capaz de deprimir los mecanismos centrales que controlan el tono de la musculatura esquelética.

Farmacocinética. La presencia de un grupo amino terciario en su estructura permite una fácil absorción desde las diferentes vías de administración ya sea, oral, parenteral o conjuntival. Además, puede atravesar la B.H.E.

Si al grupo amino terciario, se agrega un grupo metilnitrato se transforma en una amina cuaternaria, que no es capaz de atravesar la B.H.E junto con presentar una acción bloqueadora colinérgica de tipo mixto.

Se distribuye a través de todo el organismo y es inactivada en alta proporción a nivel de hígado por hidrólisis enzimática. Se elimina principalmente por la orina, en un 50% en forma intacta, 1-2% como ácido trópico y el resto se excreta como metabolitos no diferenciados.

La duración de los efectos de la atropina depende principalmente de la vía de administración y dosis. Por ejemplo el efecto midriático de la atropina cuando se administra por vía parenteral dura 6 a 8 horas, en cambio cuando se administra en forma tópica en la conjuntiva ocular este efecto se prolonga por 3 o 4 días.

Toxicidad. Es variable, depende de la forma de administración y especie animal. Ej. ciertas cepas de conejos crecen y se desarrollan con una ración de hojas de belladona, lo que se debe a una actividad esterásica que se produce en el hígado del conejo, lo que permite la hidrólisis de la atropina. Estos conejos pueden causar la muerte de perros y gatos que ingieran carne de conejos alimentados con belladona, debido a la gran cantidad de alcaloide contenida en los tejidos.

Bovinos y ovinos son más resistentes que los equinos a la administración de atropina por vía oral, pero presentan igual susceptibilidad a la administración subcutánea. Además los herbívoros son más resistentes que los carnívoros a la acción de la belladona por vía oral.

Signos clínicos de los animales intoxicados. Taquicardia, dilatación pupilar con fotofobia y ciclopejía, sequedad de la boca, enrojecimiento y

sequedad de la piel, marcada hipertermia, parálisis intestinal y vesical, hipotensión marcada debido a una acción sobre el centro vasomotor y a un bloqueo ganglionar. Excitación, desorientación, aumento de la frecuencia respiratoria. La muerte se produce por depresión respiratoria.

Tratamiento. Lavado gástrico, si ha habido ingestión, administración de fármacos colinérgicos, respiración artificial, humedecer la piel con compresas frías. Administración de suero fisiológico o glucosado, con el fin de mantener el estado de hidratación y facilitar la eliminación del fármaco a través de la orina

Usos

- 1) *Premedicación en anestesia general* para prevenir laringoespasmos, inhibir secreciones (bronquial, nasal, salival), las que tienden a acumularse por efecto irritante de algunos anestésicos volátiles. También, es útil para evitar el paro cardíaco producido por el desencadenamiento del *reflejo trigémino-vagal*, producida por este tipo de anestésicos.
Se emplea atropina en casos de bloqueo A-V o de bradicardias de origen vagal. También es útil en el tratamiento del bloqueo beta adrenérgico.
- 2) Debido a su efecto *broncodilatador*, se utiliza para el alivio temporal o sintomático del enfisema alveolar del caballo. Su uso sólo enmascara la sintomatología y dura 1 a 3 días.
- 3) *Antiespasmódico:* Atropina más Papaverina se utilizan como dilatadores de la musculatura lisa en casos de cólicos renal o intestinal. También con este propósito se administra en el tratamiento de diarreas, vómitos y cuadros de hipermotilidad gastrointestinal.
 - Disminuye la hipermotilidad del útero y vejiga. Alivia también el espasmo del ureter, como del conducto biliar y de los bronquiolos.
- 4) - Antídoto en cuadros de intoxicación por órganos fosforados,
- 5) - En odontología se utiliza para inhibir la secreción salival y en oftalmología para producir midriasis en el examen de fondo de ojo.

Dosis: 0,04-0,08 mg/kg subcutáneo o intramuscular

Anticolinérgicos análogos a la Atropina

Escopolamina. Presenta una actividad semejante a la Atropina, pero con una mayor potencia sobre el ojo, y mejor actividad bloqueadora del vago cardíaco.

Estramonio. Se obtiene de una planta solanacea conocida como *Datura stramonium* (manzano espinoso o chamico), que causa envenenamiento en los cerdos.

Homatropina. Es de origen sintético, presenta una potencia 10 veces menor que la atropina, sin embargo, sus acciones indeseables y tóxicas son 30 veces menor.

Anticolinérgicos Mixtos. Bloquean receptores muscarínicos y nicotínicos. **Bromuro de mantanteline** (Bantine^R). **Cloruro de hexociclo** (Tral^R). No atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo tanto, el aumento de la dosis no produce efectos a nivel del SNC. Presenta una acción semejante a la atropina.

Metanteline. Contiene en su estructura un grupo amonio cuaternario y junto con presentar una acción bloqueadora de todos los ganglios autónomos, ejerce además, una acción anticolinérgica sobre las células de inervación parasimpática. Presenta efectos semejantes a la Atropina pero estos son menos pronunciados a nivel cardíaco. Inhibe la motilidad del aparato gastrointestinal y genitourinario junto con disminuir la secreción de las glándulas exocrinas.

Usos. Como espasmolíticos en hipermotilidad del aparato digestivo y urinario.

Dosis. 1,1 mg/kg, por vía bucal o intramuscular cada 6 horas.

Capítulo 9

FÁRMACOS ESTIMULANTES Y BLOQUEADORES DEL GANGLIO

El neurotransmisor a nivel ganglionar es la acetilcolina por lo tanto la farmacología de este se basa fundamentalmente en modificaciones del sistema acetilcolina-colinesterasa y las interacciones de fármacos sobre los receptores colinérgicos nicotínicos. Farmacológicamente se puede actuar sobre los ganglios mediante los siguientes mecanismos:

1. *Interfiriendo la síntesis de Ach* → **Hemicolinio**
2. *Inpidiendo la liberación del transmisor desde la fibra preganglionar:*
 - **Toxina botulínica**
 - **Tetrodoxina**
 - **Anestésicos locales**
3. *Inactivando las colinesterasas del ganglio:* → **Fisostigmina**
4. *Combinándose con los receptores del ganglio estimulándolos o bloqueándolos.*

Los fármacos que ejercen actividad en el receptor nicotínico se pueden subdividir en dos grupos:

- a) *Fármacos estimulantes del ganglio a dosis bajas pero que a dosis altas bloquean la transmisión ganglionar por despolarización mantenida de la membrana post-sináptica:* **nicotina**, **lobelina**, y **tetrametilamonio (TMA)**.
- b) *Fármacos bloqueadores ganglionares.* No despolarizan la membrana postsináptica ni modifican el potencial de reposo, sino que ocupan los receptores ganglionares de la acetilcolina: **hexametonio**

ESTIMULANTES GANGLIONARES

Nicotina. Es una sustancia muy activa y una de las más tóxicas. En dosis bajas estimula la médula adrenal, los ganglios simpáticos y parasimpáticos, sin embargo, a dosis altas ambos son bloqueados. Atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto también actúa a nivel del sistema nervioso central.

Efectos. Dosis bajas, produce temblores musculares, estimula el centro respiratorio. El centro del vómito es estimulado por una acción a nivel central y por un mecanismo periférico mediado por la estimulación de las fibras del vago, también desencadena el reflejo del vómito. Además ejerce acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis produciendo liberación de ADH.

Sistema cardiovascular. Acciones paralelas a aquellas que acompañan la estimulación del sistema simpático, la médula adrenal y la activación quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y cayado aórtico, con aumento de la presión sanguínea y del flujo coronario. Sin embargo, a nivel cardíaco hay predominio parasimpático por lo que se observará bradicardia.

Tubo digestivo. A diferencia del sistema cardiovascular en el tubo digestivo la nicotina estimula el sistema parasimpático, aumenta el tono musculatura lisa del tubo digestivo y estimula las secreciones a dosis bajas.

Uso. Insecticida.

Toxicidad. Puede producir intoxicaciones debido a que su absorción es muy rápida y la muerte puede ocurrir pocos minutos después de la exposición.

Síntomas. Salivación, dolor abdominal, vómito, diarrea, debilidad muscular, al principio hay estimulación de la respiración y aumento de la presión sanguínea, enseguida disminuye la presión y hay depresión respiratoria lo que puede resultar colapso y muerte.

Tratamiento. No hay tratamiento específico sólo sintomático, se debe hacer lavado gástrico, y respiración artificial.

BLOQUEADORES GANGLIONARES O GANGLIOPLEJICOS

Por el término gangliopléjicos se designa a los medicamentos que inhiben la transmisión en la sinapsis ganglionar del SNA. Tetraetilamonio (T.E.A.), Pentolinio, Trimetidinio, **Hexametonio**, Trimetafan, Mecamilamina.

Hexametonio. Fármaco prototipo del bloqueador ganglionar.

Mecanismo de acción. Ocupa los receptores ganglionares de la acetilcolina ejerciendo un antagonismo competitivo.

Metabolismo. Incompletamente absorbido del tubo gastrointestinal, la mayor parte de una dosis parenteral es excretada sin biotransformación por los riñones.

Efectos

- a) **Sistema cardiovascular.** Baja la presión arterial, por bloqueo simpático de los vasos sanguíneos, hay hipotensión ortostática por bloqueo de los baroreceptores del cuerpo carótideo y cayado aortico. También hay taquicardia por bloqueo del tono parasimpático, disminuye el gasto cardíaco por disminución retorno venoso, además disminuye la resistencia periférica total.
- b) **Tubo digestivo.** Disminución de tono y motilidad de los músculos del tubo digestivo, disminuye los movimientos propulsivos del intestino, disminuye las secreciones y favorece la contracción de esfínteres.
- c) **Vejiga urinaria.** Bloquea el vaciamiento de la vejiga.
- d) **Ojo.** Bloquea el tono parasimpático; produce midriasis, fotofobia, dificultad de acomodación.

Efectos secundarios. Disminuye el tono de la musculatura lisa del tubo digestivo y vías urinarias; produciendo estreñimiento y dificultad para orinar. Hay dilatación pupilar y dificultad para la visión lejana, inhibe secreción salival produciendo sequedad de la boca, náuseas e hipotensión, además disminuye la secreción de sudor.

Usos. Para realizar hipotensiones controladas en anestesiología. Tratamiento de la hipertensión.

Trimetafan: Bloqueador ganglionar nicotínico competitivo de corta acción que debe ser administrado por infusión intravenosa. Una sola inyección no dura más allá de 1-2 minutos. Es utilizada para disminuir la presión arterial en emergencias, por ejemplo, en la hipertensión producida por edema pulmonar. Cuando se administra por infusión continua disminuye instantáneamente la presión; por lo tanto, la presión arterial puede ser controlada por el nivel de infusión.

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de la U de C

Capítulo 10

FÁRMACOS ADRENÉRGICOS - SIMPATICOMIMÉTICOS

Con la designación de drogas adrenérgicas o simpaticomiméticas se describen aquellas sustancias que, actuando sobre las células efectoras en forma directa o indirecta, producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras post ganglionares simpáticas del sistema nervioso autónomo.

Se denomina fibras adrenérgicas debido a que la estimulación de estas fibras simpáticas es mediada por la liberación del neurotransmisor Noradrenalina, que ejerce sus efectos a nivel de los receptores alfa o beta, ubicados en las células efectoras de los tejidos inervados por este sistema.

ESTRUCTURA QUIMICA

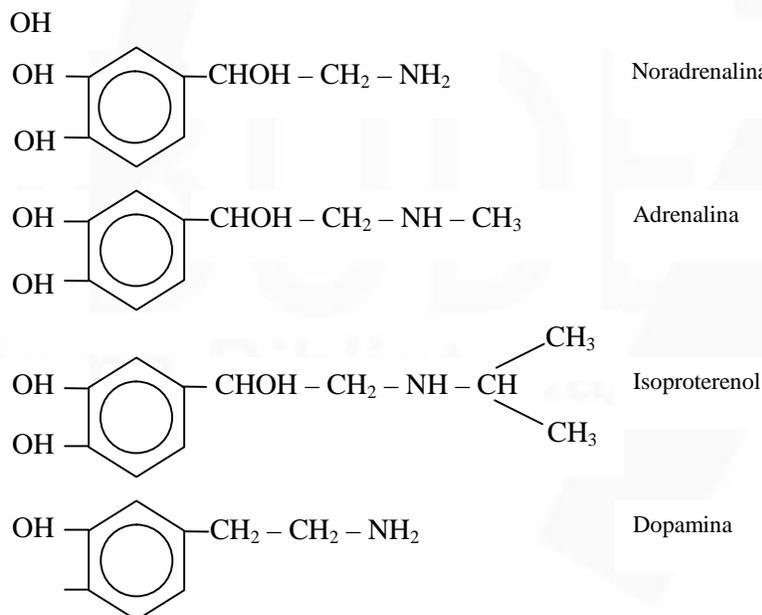


Figura 10-1. Estructura química de las catecolaminas.

Químicamente se denominan catecolaminas ya que contienen en su estructura un núcleo catecol, constituido por un anillo benceno con dos

radicales hidroxilos, unido a una cadena hidrocarbonada que posee un grupo amino terminal.

BIOSINTESIS

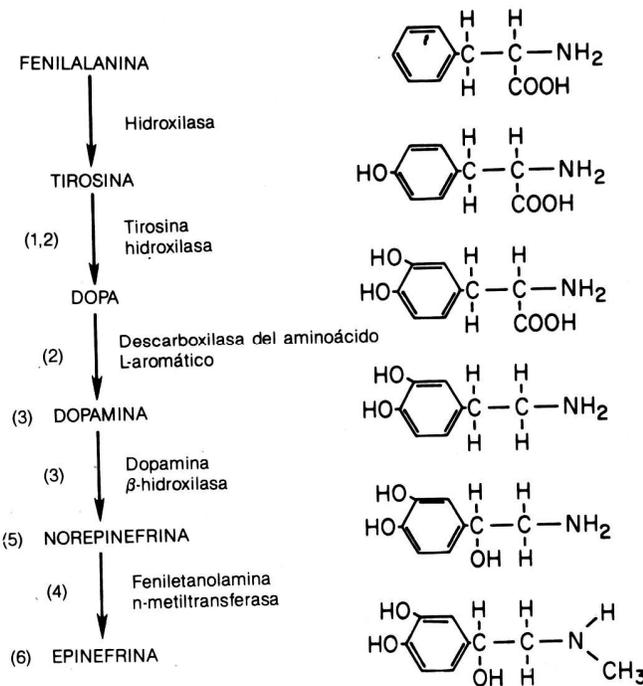


Figura 10-2. Biosíntesis de catecolaminas.

La biosíntesis de Catecolaminas se realiza en cerebro, células cromáfines de la médula adrenal, ganglios y nervios simpáticos, a partir de su aminoácido precursor que es la Fenilalanina, el que se encuentra normalmente presente en la circulación de donde es captado y concentrado en el cerebro y tejidos simpáticos por un mecanismo de transporte activo, una vez en su interior es hidroxilado por la acción de una enzima Fenilalanina hidroxilasa dando origen a tirosina, la que es convertida en DOPA (Dihidroxifenilalanina) por la enzima Tirosina hidroxilasa, (1) esta reacción implica una hidroxilación adicional del anillo benzeno (Figura 10-2). Se ha demostrado que esta enzima es el factor limitante en la biosíntesis de Catecolaminas (C.A.).

Dentro de los inhibidores de esta enzima, se describen los análogos de Tirosina: alfa-metil-p-tirosina; alfa-metil-3-iodo-tirosina; 3-iodo-tirosina, actuando como inhibidores competitivos y se han utilizado en cuadros de hipertensión maligna.

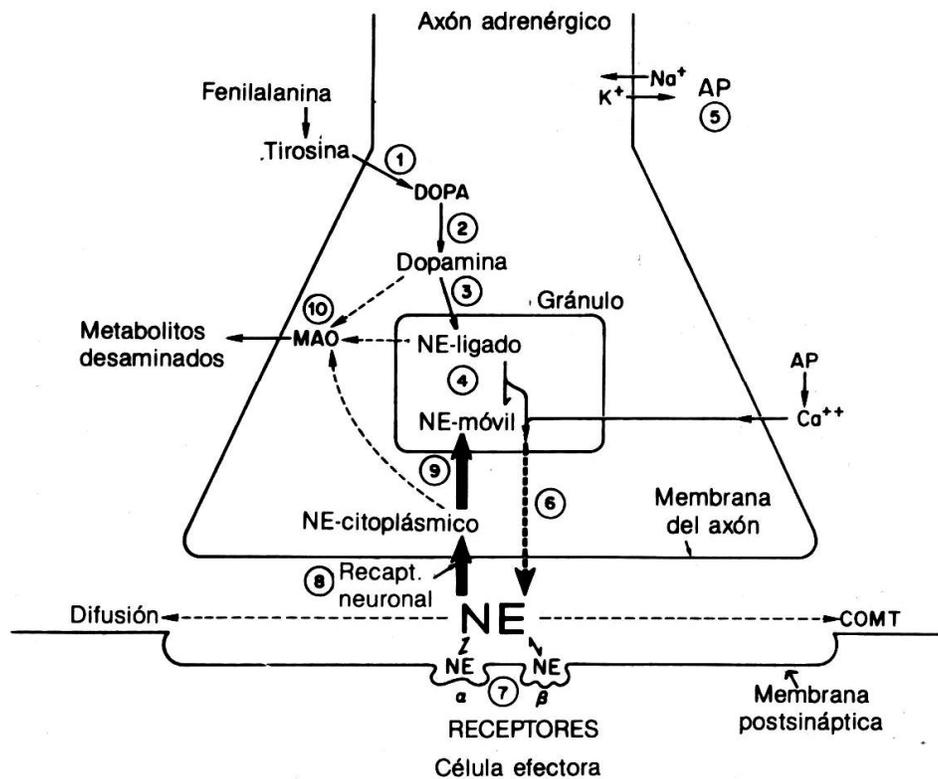


Figura 10-3. Transmisión neurohumoral a nivel de la unión neuroefectora adrenérgica vías fisiológicas propuestas y sitios de acción susceptibles de modificación por agentes farmacológico

Posteriormente la DOPA es descarboxilada por la enzima DOPA descarboxilasa a DOPAMINA (Dihidroxifeniletanolamina)(2) luego es almacenada en gránulos o vesículas de almacenamiento. En neuronas adrenérgicas y células cromafines de la médula adrenal, la dopamina intragranular es hidroxilada en la posición beta de la cadena lateral por la enzima dopamina-beta-hidroxilasa para formar Norepinefrina (3). En la médula adrenal, la Norepinefrina (noradrenalina) es liberada de los gránulos

de las células cromafines y es metilada en el citoplasma por la enzima Feniletanolamina N-metil transferasa para formar Epinefrina (Adrenalina), la cual es posteriormente localizada en lo que parece ser otro tipo de gránulo de almacenamiento intracelular previo a su liberación. (Figura 10-3)

Liberación. Un potencial de acción que llega al terminal nervioso del sistema simpático, produce o gatilla una entrada de Ca^{++} desde el espacio extracelular hacia el citoplasma de la neurona. El aumento de la concentración de Ca^{++} dentro de la neurona favorece la movilización de las vesículas y su fusión con la membrana neuronal liberando su contenido hacia la sinapsis por un mecanismo de exocitosis (Figura 10-3).

La duración del efecto de la Norepinefrina puede ser terminado por:

1. Recaptación activa hacia el interior del nervio a través de la membrana axoplásmica.
2. Difusión desde el espacio post neuronal vía fluido extracelular.
3. Destrucción metabólica por una enzima extraneuronal, COMT (Catecol ortometil transferasa).

Metabolismo. Las principales enzimas de importancia en la degradación metabólica de Catecolaminas, son MAO (Mono Amino oxidasa) y COMT, (Catecol Orto Metil Transferasa) las que se encuentran localizadas dentro y fuera de la neurona respectivamente; además de tener como sustrato otras aminas biogénes como: 5 Hidroxitriptamina; triptamina; tiramina, etc. MAO actúa sobre las áminas que han sido recaptadas hacia el axón, antes que se unan a los granulos y también sobre las aminas que han sido liberadas desde el gránulo antes que atraviesen la membrana axonal.

Las biotransformaciones de la adrenalina y noradrenalina llevan a la inactivación farmacológica de estas sustancias. Esta biotransformación puede ser por:

- 1) **Metilación.** El 70 % de las dosis administradas se inactiva de esta forma. La COMT, enzima extraneuronal, induce una metilación a nivel del metilo fenólico con formación de Metanefrina para la Adrenalina y Normetanefrina para la Noradrenalina. Debido a la acción de la MAO, estas sustancias se transforman en ácido Vanilmandélico y en

Metoxihidroxifenilglicol.

- 2) **Desaminación oxidativa por la MAO.** Que se encuentra en las mitocondrias celulares, especialmente neuronal-con formación de ácido dihidroximandélico, que luego se transforma en ácido Vanilmandélico por acción de la Catecol-O-metiltransferasa (20% dosis administrada).
- 3) **Conjugación.** De la metanefrina con ácido sulfurico y ácido glucurónico, con formación de sulfatos y glucuronidos.
- 4) **Oxidación.** (Deshidrogenación) con intervención de la catecoloxidasa y formación de adrenocromo.

Mecanismo de acción. Sobre la base de la selectividad de acción observada entre agonistas y antagonistas, se propuso que la acción de las catecolaminas es mediada por la existencia de 2 tipos de receptores adrenérgicos. Estos fueron designados como adrenoreceptores alfa y beta respectivamente. Posteriormente se hizo necesario una clasificación en los subtipos α_1 , α_2 , β_1 y β_2 . La tabla 10-1 muestra la distribución de los diferentes subtipos de adrenoreceptores y los diferentes agonistas y antagonistas para ellos.

Tabla 10-1

Clasificación de los adrenoreceptores y acción de agonistas y antagonistas adrenérgicos

Receptor	Agonistas	Antagonistas	Tejido	Respuesta
α_1 Adrenérgico	Epinefrina Norepinefrina * Fenilefrina * Metoxamina * α_1 Selectivos	* Prazosina Fentolamina Fenoxibenzamina Tolazolina	Músculo liso: - Vascular - iris (ms. radial) - pilomotor - útero - Esfínteres - vejiga - gastroint. - capsula esplénica - Músc. liso g.intest. - hígado - corazón - glánd. salivales - tejido adiposo - Gl. sudoríparas (localiz) - Riñón (T. proximal) - Cerebro	Contracción Contracción Contracción Contracción Contracción Contracción Relajación Glicogenólisis ↑ fuerza Secresión (K ⁺ , H ₂ O) Lipólisis Secresión Gluconeogénesis Reabsorción Na Neurotransmisión
α_2 Adrenérgico	Epinefrina Norepinefrina * Clonidina * Xilazina * Detomidina * Romifidina * α_2 Selectivos	* Yohimbina * Atipamezol * Idaxozan Fentolamina Fenoxibenzamina Tolazolina	⊕ Terminales adrenérgicos colinérgicos serotoninérgicos ⊕ Plaquetas ⊕ Tejido adiposo ⊕ Páncreas endocrino ⊕ Músculo liso vascular ⊕ Riñón ⊕ Cerebro ⊕ Utero ⊕ Digestivo	Inhíbe lib. NA Inhíbe lib. ACh. Inhíbe lib. Serotonina Agregación Inhíbe lipólisis Inh. lib. Insulina Contracción Inh. lib. renina Neurotransmisión - sedación - analgesia - relaj. muscular - depresión respirat. - bradicardia - Salivación Contrae Relajación (Indirecto acción pre-sináptica)
β_1 Adrenérgico	Epinefrina Norepinefrina Isoproterenol Dobutamina	Practolol Atenolol Propranolol	Corazón Tejido adiposo	↑ Frecuencia ↑ Contractilidad ↑ Velocidad de conducción Lipólisis
β_2 Adrenérgico	Epinefrina Isoproterenol Metaproterenol Clenbuterol Ritodrina Isoxuprina	Propranolol Butoxamina	Hígado Músculo esquelético Músculo Liso - Bronquial - Uterino - Gastrointestinal - Detrusor - Cápsula esplénica Páncreas Glándulas salivales	Glicogenolisis Gluconeogénesis Glicogenolisis Liberación de Lactatos Relajación Relajación Relajación Relajación Relajación ↑ Liberación de insulina ↑ Secresión de amilasa

Tabla 10-2

Selectividad de algunos agonistas sobre adrenoreceptores α_1 y α_2

$\text{Alfa}_1 > \text{Alfa}_2$	$\text{Alfa}_1 = \text{Alfa}_2$	$\text{Alfa}_2 > \text{Alfa}_1$	$\text{Alfa}_2 \gg \text{Alfa}_1$
Cirazolina	Adrenalina	Clonidina	Detomidina
Metoxamina	Noradrenalina	Xylazina	Demedetomidina
Fenilefrina		Tizanidina	Dexmedetomidina
Amidefrina		Guanabenz	Romifidina

La clasificación de los adrenoreceptores alfa en 2 subpoblaciones distintas fue propuesta en la década de los 70 por diversos investigadores, la que inicialmente estuvo basada en la localización anatómica de los receptores. Los receptores α_1 están ubicados en los sitios post-sinápticos de los tejidos inervados por las neuronas del sistema simpático. Una segunda población de adrenoreceptores que también participan en la neurotransmisión del sistema simpático son los denominados receptores α_2 presinápticos. El significado fisiológico de estos receptores presinápticos se explica por un mecanismo de feed back a través del cual la noradrenalina puede gobernar su propia liberación luego que una concentración umbral ha sido excedida en la sinapsis entre la neurona simpática y la célula efectora.

Inicialmente se pensó que los adrenoreceptores α_2 tenían una ubicación exclusivamente pre-sináptica. Sin embargo, se demostró que estos receptores no necesariamente estaban restringidos a elementos neuronales, sino que también se encontraban en algunos tipos celulares no inervados como por ejemplo las plaquetas (Tabla 10-1). Además, los receptores α_2 comparten ciertos tejidos y funciones con los receptores α_1 . Así por ejemplo, las respuestas presoras mediadas por Adrenalina, Noradrenalina involucran la activación de receptores α_1 y α_2 del músculo liso vascular, en el cual el receptor α_1 representa la estimulación de receptores vasculares que reciben inervación simpática, mientras que los receptores α_2 , aunque también producen vasoconstricción, están localizados predominantemente en regiones extrasinápticas de las células musculares lisas vasculares.

En la actualidad, la clasificación de los receptores alfa es hecha en base a consideraciones puramente farmacológicas, la potencia relativa de los

agonistas y las afinidades relativas de los antagonistas son utilizadas en la identificación de los receptores. Fenilefrina es un agonista preferencial de los receptores α_1 , mientras que clonidina es un agonista α_2 (Tabla 10-2).

$\alpha_1 > \alpha_2$	$\alpha_1 = \alpha_2$	$\alpha_2 > \alpha_1$	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
Prazosina	Fentolamina	Yohimbina	
Corinantina	Tolazolina	Rauwolcina	Atipamezol
Fenoxibenzamina (irreversible)	Piperoxano	Idazoxan	

Para antagonistas *prazosina* es considerado ser α_1 selectivo mientras que *yohimbina* es el α_2 selectivo. Los agonistas y antagonistas más usados y su selectividad por el subtipo de receptores son presentados en las tablas 10-2 y 10-3.

Los **receptores beta**; responsables de las acciones estimulante cardíaca e inhibitoras de la musculatura lisa vascular, bronquial y uterina produciendo vasodilatación, broncodilatación, y relajación uterina, siendo estos efectos bloqueados por agentes bloqueadores adrenérgicos beta Ej. Propranolol. Mientras que el Isoproterenol es estimulante selectivo de estos receptores con un orden de potencia: Isoproterenol > Adrenalina > Noradrenalina.

La NA, actúa predominantemente sobre los receptores alfa, pero también algo sobre los beta, Isoproterenol actúan solo sobre los beta, mientras que adrenalina actúa sobre ambos receptores.

Los receptores beta, se han clasificado en dos grupos:

- a) **Receptores β_1 .** Responsables principalmente de la acción estimulante cardíaca y metabólica. Lipólisis y glucogenólisis muscular.
- b) **Receptores β_2 .** Responsables de las acciones inhibitoras sobre el músculo liso vascular y bronquial produciendo - vasodilatación y broncodilatación. También inhiben la motilidad uterina.

Se tiene así que la Adrenalina y el Isoprotenerol producen dichos efectos β_1 y β_2 en forma más o menos paralela al igual que la Orciprenalina.

Segundos mensajeros en las respuestas mediadas por adrenoreceptores

Luego de unirse el agonista a su receptor, ubicado en la superficie externa de la célula efectora, se genera un *segundo mensajero* el que participa en una serie de reacciones bioquímicas que finalmente resultan en la respuesta fisiológica específica de la célula. En el caso de los adrenoreceptores α y β , los mecanismos de traducción de señales involucran la participación de una proteína de membrana denominada proteína G. Esta proteína puede estar acoplada a un canal iónico además de involucrar la activación de un segundo mensajero específico.

El sistema de segundos mensajeros que participa en la traducción de señales iniciada por la estimulación del sistema simpático (y por fármacos adrenérgicos) son el *adenosin monofosfato cíclico (cAMP)*, el *diacilglicerol (DAG)* y el *inositol trifosfato (IP₃)*. Una vez que son liberados dentro de la célula, los segundos mensajeros pueden activar vías de señales específicas. Por ejemplo, el inositol trifosfato funciona mediante la movilización de las reservas de Ca^{++} el cual puede ser utilizado para iniciar la contracción del músculo liso vascular, probablemente a través de la fosforilación de proteínas. El DAG, estimula una enzima, la proteína Kinasa C, que fosforila proteínas intracelulares específicas algunas de las cuales regulan los mecanismos iónicos tales como el canal intercambiador Na^+/H^+ y los canales de K^+ . La activación del mecanismo de segundos mensajeros mediados por IP_3 y DAG parecen ser los mecanismos específicos utilizados por la activación de receptores α_1 . Mientras que la activación de la vía del AMPc a través de la fracción estimuladora (Gs) del sistema adenilato ciclasa es propio de la estimulación del adrenoreceptor β . En tanto que los receptores α_2 , actuarían produciendo sus efectos en algunos tejidos mediante la estimulación de la fracción inhibitoria (GI) del sistema adenil ciclasa que lleva a respuestas fisiológicas opuestas a las observadas con la activación de los adrenoreceptores β .

Sistema de segundos mensajeros para los receptores alfa. Desde varios

años, es conocido que la activación de los receptores alfa₂ causa la inhibición de la enzima intracelular la adenilato ciclasa, por que la activación de los receptores disminuye la formación de AMP. Cuando los receptores alfa₂ son activados, su acoplamiento a una proteína inhibitoria ligante de guanin nucleótido, denominada G_i o N_i es promovida. Este acoplamiento a su vez promueve la ligazón de GTP de la G_i, la cual se disocia en 2 sub unidades. Los eventos finales después de la activación del receptor a menudo involucra movimiento de una catión ya sea desde un compartimiento a otro dentro de la célula o a través de la membrana. Los iones Ca⁺⁺ y K⁺ son los candidatos más probables para la regulación de la proteína G.

Estudios recientes indican que la activación de los receptores alfa₂ en el locus coeruleus aumenta la salida de K⁺ en las membranas de células nerviosa causando hiperpolarización de las neuronas. Esta hiperpolarización puede ser mediada por la reducción de AMPc intracelular. La activación de los adrenoceptores alfa₂ presinápticos disminuyen la disponibilidad de calcio intracelular, probablemente por inhibición de canales de Ca⁺⁺ sensible a voltaje. En contraste, los eventos post-sinápticos requieren de la disponibilidad de Ca⁺⁺ intracelular.

Accion de fármacos.

Farmacológicamente se puede modificar la actividad del sistema simpático, ya sea aumentando o disminuyendo la actividad adrenérgica:

A. Fármacos que aumentan la actividad adrenérgica

AI. De acción en la fibra adrenérgica

AI1. Aporte de precursores que aumentan la síntesis del mediador

Dopamina que actúa sobre receptores manifestando actividad intrínseca (acción periférica), y además, aumenta la síntesis de Noradrenalina.

AI2. Promover la liberación desde los lugares de depósito

Tiramina. Penetra a la terminación nerviosa por transporte activo, desplaza el mediador desde el pool libre, que actúa a nivel de receptor. También es biotransformada en el interior del gránulo por la beta hidroxilasa transformándose en un metabolito que puede actuar como falso neurotransmisor.

AI3. Bloqueo de la recaptación a nivel de la membrana axonal.

Cocaína, Imipramina y Uabaina. Estos fármacos aumentan el efecto adrenérgico de las catecolaminas ya que bloquean el transporte de NA desde el espacio extraneural al interior de la fibra e impiden también, la acción de la tiramina por bloquear su transporte de la membrana axonal.

AI4. Impedir la destrucción enzimática del mediador. El *Pirogalol* y derivados del *Tropolone* aumentan en forma leve la concentración de Noradrenalina a nivel de corazón, hígado y cerebro debido a que inhiben el metabolismo de las catecolaminas por la COMT.

También los inhibidores de la MAO aumentan los niveles de catecolaminas intraneural. Se usan como antidepresivos. Isocarboxacida.

AII. Acción sobre los receptores adrenérgicos

AIII. Ocupación de receptores alfa (con desarrollo de actividad intrínseca), Fenilefrina y Noradrenalina.

AII 2. Fármacos que ocupan receptores beta (con desarrollo de actividad intrínseca): Isoproterenol, Clenbuterol, Isoxuprina.

FÁRMACOS ADRENÉRGICOS SIMPATICOMIMÉTICOS

Clasificación : según estructura química: Catecolaminas, no Catecolaminas.

Relación estructura química-actividad. Epinefrina, Norepinefrina, dopamina e isoprotenerol, poseen un grupo hidroxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo benceno puesto que 3, 4 hidroxibenceno es también conocido como "catecol" las aminas simpaticomimeticas que contienen este anillo se denominan catecolaminas.

En general el núcleo catecol es requerido para una potencia alfa y beta máxima. La remoción de uno o ambos grupos hidroxilos desde el anillo aromático, reduce especialmente la actividad beta. Ej. Fenilefrina es idéntica en estructura con la Epinefrina excepto por la pérdida de un grupo hidroxilo en el benceno, Fenilefrina es un agonista alfa en cambio epinefrina es alfa y beta.

La sustitución de los grupos hidroxilos puede producir antagonistas tales como Dicloroisoproterenol que es bloqueador beta. Sustituciones en el carbono beta de la cadena lateral resulta una acción central menos activa en relación a los efectos periféricos. Por otra parte sustituciones en el carbono alfa disminuyen la susceptibilidad a la oxidación por la M.A.O.

El aumento en el tamaño de las cadenas laterales aumenta la actividad beta. Epinefrina e isoproterenol (N-isopropilnorepinefrina) son más potentes que la Norepinefrina sobre receptores beta.

Acciones farmacológicas. Las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e isoproterenol) son aminas simpaticomiméticas que activan los receptores de las células efectoras del sistema simpático produciendo variadas acciones en el organismo.

Sistema Cardiovascular. En el perro la inyección intravenosa de 10µg/kg de adrenalina provoca un aumento - fase I - de la presión arterial, aumentando tanto la presión sistólica como la diástolica, la que es proporcional a la dosis. Este aumento de presión se debe a una vasoconstricción de las arteriolas (especialmente en áreas cutáneas y esplánicas) y estimulación cardíaca, por eso aumenta más la presión sistólica. La frecuencia cardíaca primero aumenta, pero cuando la presión alcanza niveles elevados - fase II - disminuye (bradicardia), y se debe a que el aumento de presión estimula los baroreceptores en el seno carotídeo y cayado aórtico, y los impulsos provocan una estimulación del centro cardioinhibidor, que a través del vago disminuyen la frecuencia cardíaca. Después, la presión arterial desciende rápidamente - Fase III - por captación rápida e inactivación de la droga en los órganos, sin embargo no vuelve a lo normal sino que hay un período de hipotensión transitoria - Fase IV.

Corazón La adrenalina es un potente estimulante cardíaco por acción directa sobre el miocardio. Produce un aumento de la fuerza de contracción sistólica-*acción inotrópica positiva*, acompañado de un incremento en el consumo de oxígeno de modo que la eficiencia mecánica disminuye; aumenta también la excitabilidad- *acción batmotrópica positiva*- junto con un aumento de la conductividad auriculoventricular (*acción dromotrópica positiva*), y de la frecuencia de contracción (*acción cronotrópica positiva*).

Vasos sanguíneos. La acción de la adrenalina varía según los territorios vasculares, debido al distinto desarrollo de la inervación simpática y a la presencia de receptores adrenérgicos alfa y beta. Es así como se produce vasoconstricción en la piel, mucosas y en el territorio esplácnico. A nivel de cerebro y pulmón la adrenalina posee escasa acción vasoconstrictora. En cambio en los vasos sanguíneos que irrigan la musculatura esquelética produce vasodilatación.

Sistema respiratorio. Se produce relajación de la musculatura bronquial especialmente si la broncoconstricción es producida por: estimulación vagal, pilocarpina, histamina, morfina o shock anafiláctico.

Tracto gastrointestinal. Las Catecolaminas - Adrenalina, Noradrenalina, Isoproterenol - poseen acciones depresoras de la musculatura gastrointestinal, lo que corresponde a efectos beta 1. Sin embargo, estas acciones no tienen aplicación médica ya que son necesarias dosis elevadas para lograrlos.

Músculo uterino. Ambos tipos de receptores α y β , están presentes en el útero. Las respuestas del músculo liso uterino a las catecolaminas son variables y dependen de la especie, estado del ciclo estral y estacional. En general, se sabe que la estimulación α adrenérgica contrae la musculatura uterina, mientras que la estimulación β la relaja. En la actualidad los agonistas β_2 selectivos tienen aplicación clínica como relajantes de la musculatura lisa uterina para prevenir el parto prematuro.

Bazo. El músculo liso de la cápsula esplénica se contrae por la adrenalina y la noradrenalina vía efectos α . El tamaño del bazo disminuye y vacía su contenido de eritrocitos de reserva hacia el torrente circulatorio. También, se ha demostrado relajación de la cápsula esplénica por estimulación de receptores β .

Efectos metabólicos. En los mamíferos las catecolaminas producen un incremento en el metabolismo general asociado con un incremento del 20-30% en el consumo de oxígeno. Con la administración de adrenalina se observa una hiperglicemia debido a un aumento de la glucogenólisis (efecto β_2), al aumento de la liberación de glucagón (efecto β_2) y a una

disminución de la liberación de insulina (efecto α_2). También, se aumenta la lipólisis a través de su actividad agonista β_1 , que incrementa la producción de AMPc. El AMPc estimula la actividad de la enzima lipasa que inicia la hidrólisis del triacilglicerol a ácidos grasos libres y glicerol.

Ojo. Se presenta midriasis por estimulación de las fibras radiales del iris por efecto alfa.

SNC. Las catecolaminas no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo tanto, la administración de adrenalina o noradrenalina tienen poco efecto sobre el SNC:

Usos clínicos

1. Adrenérgicos directos de acción predominantemente alfa

1.a. Adrenalina. Es la neurohormona principal de la médula adrenal, como fármaco reproduce todos los efectos de tipo beta y estimula además los de tipo alfa. Sus usos principales son:

Asma bronquial. El ataque agudo de asma cede rápidamente con la administración i.m de adrenalina por su acción broncodilatadora, inhibidora de la secreción bronquial y por disminuir el edema de las vías respiratorias.

Efectos cardíacos. La adrenalina y las catecolaminas en general están indicadas en el tratamiento de ciertos desórdenes cardíacos como: paro cardíaco, bloqueo aurículo-ventricular (A-V) completo o parcial, y síndrome de Stokes-Adams.

Hipotensión. Las aminas presoras se utilizan para mantener la presión arterial durante la cirugía espinal. La concentración de adrenalina es muy baja durante la hipotensión asociada al shock anafiláctico.

Otros usos.

- En *reacciones de hipersensibilidad o alergia*, por ser capaz de producir vasoconstricción e inhibir la permeabilidad vascular aumentada.
- *Asociado a anestésicos locales*: por su efecto vasoconstrictor disminuye la

absorción y con ello el riesgo de intoxicación. Además prolonga la duración de la anestesia.

- *Hemostático local*: La adrenalina administrada en forma local. (solución 1:100.000 a 1:20000) se puede utilizar para el control de hemorragias superficiales subcutáneas o de superficies mucosas.

1.B. NORDRENALINA.

Como fármaco carece de acción por vía digestiva, no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y su mayor efecto se logra por vía endovenosa.

Acciones farmacológicas. Administrada por vía parenteral reproduce los efectos de la estimulación alfa adrenérgica.

Aparato circulatorio. Produce hipertensión por vasoconstricción periférica, aumenta la presión arterial sistólica y diastólica con bradicardia refleja sin afectar mayormente el débito cardíaco. El mayor peligro de su uso es el aumento de presión por vasoconstricción intensa, como consecuencia de esto se puede producir isquemia la que puede llevar a una insuficiencia renal o hepática. La extravasación de Noradrenalina durante la administración endovenosa puede llegar a producir desde edema a necrosis tisular.

Usos terapéuticos: Se utiliza en el tratamiento del shock.

1.c) Fenilefrina o Neosinefrina. De estructura similar a Noradrenalina, que actúa principalmente sobre receptores alfa pero, con menos potencia y mayor duración que la Noradrenalina. Sus ventajas o desventajas son similares a la Noradrenalina, se utiliza preferentemente como descongestionante nasal de aplicación tópica y como midriático sin producir ciclopejia.

1.d) Metoxamina o VasoxyL. De efectos similares a Fenilefrina. Se caracteriza por ser vasopresor sin acciones estimulantes cardíacas.

1.e) Nafazolina y Tetrahidrozolina. Se caracteriza por ser menos vasopresores y de acción más prolongada que NA se utiliza en forma

tópica como descongestionante nasal.

1.2. Agonistas alfa 2 Selectivos: Clonidina- Xilacina- Detomidina

Efectos farmacológicos de los agonistas alfa₂. Diversos estudios han demostrado que los agonistas alfa₂ pueden inhibir la liberación de transmisor en preparaciones de cerebro y sinaptosomas indicando la existencia de adrenoceptores alfa₂ presinápticos en el SNC. También se ha demostrado que clonidina (un agonista alfa 2) aún puede ejercer muchos de sus efectos después de la depleción central de catecolaminas, hallazgos que sostienen la existencia de cantidades significativas de adrenoceptores alfa₂ postsinápticos en el SNC.

Tabla 10-4
**Funciones fisiológicas y efectos atribuidos
 a los adrenoceptores alfa 2 en el SNC y en los tejidos periféricos**

Ubicación	Función
Presináptica	
- Terminales NAérgicos centrales y periféricos	Inhibe la liberación de NA
- Terminales colinérgicos centrales y periféricos	Inhibe la liberación de Ach
- Terminales serotoninérgicos	Inhibe la liberación de 5-HT
- Células amacrinias de la retina	Inhibe la liberación de DA
- Terminales pre y post sinápticos en el SNC	Hipotensión, bradicardia, sedación, analgesia, potenciación de anestésicos
	volátiles, liberación de hormona del crecimiento.
No Neuronal	
- Músculo liso vascular	Contracción
- Tejido Adiposo	Inhibición de la Lipólisis
- Celulas β del páncreas	Inhibe la liberación de insulina
- Plaquetas	Agregación
- Melanocitos	Inhibe el oscurecimiento de la piel inducida por MSH, ej: peces
- Células yuxtglomerulares	Inhibe la Liberación de renina.

En los tejidos periféricos la existencia de adrenoreceptores α_2 presinápticos ubicados en los terminales nerviosos simpáticos es bien documentada.

En el músculo liso vascular los adrenoreceptores α_2 están localizados extrasinápticamente y son el blanco para las catecolaminas circulantes. En cambio que los adrenoreceptores α_1 están localizados intrasinápticamente y son el blanco para la NA liberada desde terminales nerviosos simpáticos.

Además de la población de adrenoreceptores α_2 presentes en el músculo liso vascular ellos han sido descritos en varios otros órganos y tejidos periféricos. Diferentes funciones fisiológicas han sido atribuidas a estos receptores e.g. tejido adiposo, en las plaquetas, el riñón y en el páncreas (Tabla 10-4).

En el SNC los adrenoreceptores α_2 están involucrados en la regulación de la actividad neuronal simpática, la vigilia, la nocicepción y la funcionalidad endocrina.

Los cambios cardiovasculares y hemodinámicos inducidos por los agonistas de los adrenoreceptores α_2 incluyen reducción de la presión sanguínea, de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco como resultado del aumento del tono parasimpático y disminución del tono simpático, efectos que son desencadenados por activación de adrenoreceptores α_2 en el SNC.

En los efectos hipotensores de los agonistas α_2 , las áreas cruciales parecen *incluir el núcleo del tracto solitario y ciertas áreas ubicadas en las porciones columnares de la médula espinal*. En contraste a los efectos hipotensores y bradicardizantes centrales, la activación de los receptores α_2 postsinápticos en los vasos sanguíneos se manifiesta como vasoconstricción y aumento de la presión sanguínea. No se han observado efectos inotrópicos o cronotrópicos directos luego de la aplicación de agonistas α_2 adrenérgicos en preparaciones de corazón aislado.

Los agonistas α_2 parecen no tener efectos respiratorios marcados, aunque se ha reportado disminución de la FR en ratas tratadas con clonidina.. Algunos reportes sugieren que la contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas pueden ocurrir debido a la pérdida del tono simpático o a una estimulación

directa de los adrenoreceptores α_2 traqueales lo que puede producir una disminución de la actividad respiratoria.

Usos clínicos. La acción sedante de clonidina y otros α_2 agonistas ha sido un efecto ampliamente conocido de estos compuestos. Las evidencias indican que este efecto es mediado por activación de receptores α_2 dentro del SNC. Estos compuestos inducen sincronización del EEG y disminuyen marcadamente el sueño REM después de la administración aguda o crónica. Los efectos más destacados de la estimulación α_2 adrenérgica en el SNC son sedación, analgesia y relajación, efectos por los cuales tienen su mayor utilidad clínica en medicina veterinaria. (Ver capítulo 21)

2. Agonistas adrenérgicos beta

2a. **Isoproterenol (Isuprel).** Es una catecolamina de origen sintético que estimula selectivamente los **receptores β_1 y β_2** adrenérgicos. Es el agonista más selectivo sobre estos receptores y su potencia broncodilatadora, es diez (10) veces mayor que la adrenalina. Produce todas las acciones de beta. A nivel cardiovascular estimula los receptores β_1 del corazón ejerciendo efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos causando un aumento del gasto cardíaco. Dilata las arteriolas de la musculatura esquelética (efecto β_2) disminuyendo la resistencia periférica. Relaja la musculatura lisa bronquial y uterina.

Usos terapéuticos: Tratamiento del paro cardíaco o del bloqueo atrioventricular. También se utiliza en el tratamiento del asma.

2b. **Nilidrina e Isoxuprina.** Presentan un efecto más selectivo como vasodilatador periférico (musculatura esquelética), que el Isoproterenol, con mínimos efectos sobre otras acciones adrenérgicas. **Isoxuprina**, es un agonista β_2 selectivo que se utiliza como relajador de la musculatura lisa del útero (**tocolítico**) en intervenciones cesáreas en bovinos.

Clembuterol. En medicina veterinaria uno de los agonistas β_2 más usados es el clembuterol. En caballos se como broncodilatador en cuadros de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Como relajante uterino

se emplea en la prevención del parto prematuro y en la sincronización de partos.

3. Agonistas dopaminérgicos.

Dopamina. Es el precursor metabólico de la noradrenalina y de la adrenalina, como fármaco es capaz de activar los receptores α y β adrenérgicos. Además interactúa con *receptores dopaminérgicos* específicos en los territorios vasculares mesentéricos y renales.

Dopamina puede ejercer efectos cardiovasculares y renales pronunciados a través de la activación de los subtipos de receptores D_1 y D_2 . La estimulación del receptor D_1 , el cual está presente sobre los vasos sanguíneos y otros sitios periféricos produce vasodilatación, diuresis y natriuresis. Los receptores D_2 se encuentran en el ganglio, la corteza adrenal y en los centros cardiovasculares del SNC, su activación produce hipotensión, bradicardia y vasodilatación renal.

Efectos Cardiovasculares: dopamina ejerce efectos estimulantes de los receptores β adrenérgicos del corazón produciendo efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. A dosis altas dopamina activa los receptores α de los vasos sanguíneos periféricos produciendo vasoconstricción. Sobre *las arteriolas de los territorios esplácnico y renal la dopamina produce vasodilatación*, efecto que es mediado por la activación de **receptores dopaminérgicos** específicos, dado que estos no son modificados por la acción de antagonistas α o β adrenérgicos. Los efectos de la dopamina sobre el riñón se caracterizan por aumento de la filtración glomerular, del flujo renal y de la excreción de Na^+ .

Usos terapéuticos: Dopamina es el fármaco de elección en el tratamiento del shock y se administra mediante infusión continua. Aumenta la presión sanguínea por su efecto estimulante β_1 cardíaco. Además, aumenta la perfusión hacia el riñón y al territorio esplácnico. También se utiliza para aumentar el gasto urinario en pacientes con insuficiencia renal y como tratamiento de la hipotensión durante la anestesia. Se administra por infusión intravenosa continua en dosis de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

4. Adrenérgicos indirectos. Poseen poca aplicación práctica pero son útiles en la investigación de la anestesia.

5. Adrenérgicos mixtos

- a) **Efedrina.** Ejerce efectos similares a la noradrenalina los que son menos intensos, pero de mayor duración. Se caracteriza por una marcada acción broncodilatadora, con acciones cardíacas e hipertensoras moderadas. Produce además efectos psicoestimulante. Se utiliza en el tratamiento del asma crónica. Se administra por vía oral y presenta efectos indeseables tales como: midriasis con ciclopejia, constipación, sequedad de la boca e hipertensión de origen cardíaco.
- b) **Anfetamina.** Bajo esta denominación se incluyen a l-anfetamina o bencedrina y la d-anfetamina o dexedrina. Son estimulantes del SNC, y poseen características similares a las descritas para efedrina.

Capítulo 11

FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS SIMPATICOLITICOS

Se denominan fármacos antiadrenérgicos, aquellos cuya acción consiste en bloquear la estimulación del simpático así como los efectos derivados de fármacos adrenérgicos. Estos fármacos pueden actuar mediante dos mecanismos principales: compitiendo con el transmisor en los receptores adrenérgicos, o disminuyendo la cantidad de transmisor liberado en las terminaciones simpáticas (Tabla 11-1).

Tabla 11-1 Fármacos antagonistas o bloqueadores adrenérgicos		
CLASIFICACION		
Alfa	Derivados de las beta-haloalquilaminas	
	- Dibenamina	α_1, α_2
	- Fenoxibenzamina	
	Derivados de la Imidazolina	
	- Fentolamina	α_1 / α_2
	- Tolazolina	
	Quinazolinas	
- Prazozina	α_1	
- Trimazosina	α_1	
Indolalquilaminas		
- Yohimbina	α_2	
- Rauwolscina	α_2	
Imidazolinas		
- Idazoxan	α_2	
Beta	- Dicloroisoproterenol	β_1, β_2
	- Sotalol	β_1
	- Propanolol	β_1, β_2
	- Pindolol	β_1
	- Practolol	β_1, β_2
	- Alprenolol	β_2
	- Butoxamina	β_2

ANTIADRENÉRGICOS ALFA

Derivados de las Beta - Haloalquilaminas. *Dibenamina* y *Fenoxibenzamina*. Estos fármacos tienen una gran afinidad por los receptores alfa y sus efectos son muy prolongados y es difícil contrarrestarlos mediante los estímulos respectivos, debido a que la unión que establecen con los receptores es de *tipo irreversible produciendo un antagonismo de tipo no competitivo*, por lo tanto la recuperación de sus efectos requiere de la síntesis de nuevos receptores.

Su efecto más importante consiste en contrarrestar la acción hipertensora de la Noradrenalina. El descenso de la presión arterial es notable en los pacientes hipertensos. Este efecto es consecuencia de la disminución de la resistencia periférica. Elevan el flujo de los músculos estriados y algo menos en los territorios esplácnico y renal. En el corazón previenen las arritmias producidas por la asociación de adrenalina con anestésicos generales y aumentan la frecuencia por un mecanismo reflejo originado en el descenso de la presión arterial.

Contrarrestan, el efecto de las catecolaminas sobre los músculos erectores del pelo, las glándulas sudoríparas y salivales.

Derivados de la Imidazolina. *Fentalomina* y *Tolazolina*. La acción antiadrenérgica alfa de la fentolamina es de menor intensidad que la de las β -haloalquilaminas y produce además, otros efectos independientes del bloqueo alfa; así por ejemplo, inhibe la recaptación de noradrenalina en la terminación adrenérgica, produce cardioestimulación semejante al aumento del tono simpático y antagoniza la acción de la 5-hidroxitriptamina. Aumenta la motilidad del tracto gastrointestinal producto de su acción presináptica a nivel de los terminales colinérgicos donde favorece la liberación de acetilcolina, efecto que es bloqueado por atropina.

Usos clínicos. En clínica veterinaria los bloqueadores adrenérgicos alfa tienen un uso muy escaso. Sin embargo se ha descrito su empleo en cuadros de shock hipovolémico para contrarrestar la vasoconstricción en regiones viscerales importantes (riñón, irrigación esplácnica).

Derivados de Quinazolinas. *Prazosina*. Es un bloqueador selectivo de receptores α_1 adrenérgicos. Es un potente antagonista competitivo de estos

receptores. A nivel cardiovascular disminuye la presión arterial mediante la relajación de la musculatura lisa arterial y venosa. Su uso principal es el tratamiento de la hipertensión arterial. También se recomienda su uso en la regurgitación mitral severa en perros los que se debe administrar una dosis de 1 mg por 15 Kg de peso cada 8 hrs.

Derivados de indolalquilaminas. *Yohimbina.* (17-hidroxiyohimban-16- ácido metilester carboxílico), es un alcaloide que puede ser extraído de algunas plantas, especialmente de las raíces de Rauwolfia, por lo que comúnmente es referida como un alcaloide de la Rauwolfia. Estructuralmente, es similar a la reserpina, un alcaloide con efectos antihipertensores y tranquilizantes. Se caracteriza por ser un antagonista competitivo y selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos.

En perros, gatos y ovejas, yohimbina aumenta la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, aumenta la actividad motora y produce excitación. Estas acciones son opuestas a las observadas luego de la administración de agonistas α_2 como xilacina y clonidina.

Su uso principal es como antagonista de agonistas α_2 tales como xilacina, detomidina y romifidina utilizados como preanestésicos o anestésicos de base en diferentes especies, yohimbina revierte los efectos depresores de los citados agonistas α_2 (Capítulo 21).

ANTIADRENÉRGICOS BETA

Entre los antiadrenérgicos beta pueden distinguirse tres grupos:

- los que bloquean tanto los receptores Beta 1 como Beta 2 - Propranolol, Pindolol, Alprenolol.
- los que bloquean preferentemente los Beta 1 como Atenolol, Practolol y Sotalol;
- los que actúan de preferencia sobre los beta 2 como Butoxamina.

Acciones farmacológicas. Los antiadrenérgicos que actúan sobre los receptores beta del sistema simpático, disminuyen la frecuencia cardíaca y la fuerza contractil, aumentan el tiempo de conducción A-V, disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio y tienen cierta acción antiarrítmica.

En el músculo bronquial estimulan la contracción, además aumentan la actividad de la musculatura lisa uterina en mayor grado en el útero no gravido.

Los que tienen acción preferente sobre los receptores Beta 1 producen los mismos efectos cardíacos, pero tienen una acción mucho menor en los músculos bronquial y uterino. En cambio los bloqueadores Beta 2, producen efectos cardíacos leves y contraen la musculatura lisa bronquial y uterina.

Por otra parte, todos inhiben la liberación de renina desde el aparato yuxtglomerular.

Usos clínicos. Se emplean en el tratamiento y prevención de arritmias cardíacas, especialmente en aquellos casos en que hay aumento del tono simpático o de la sensibilidad a las catecolaminas.

Se ha demostrado que el Propranolol es efectivo para controlar arritmias ventriculares y auriculares producidas por exceso de digital y en el tratamiento de taquicardia paroxística que han demostrado resistencia a la Quinidina y al digital.

En el perro, la infusión intravenosa de propranolol (1-3 mg) ha sido propuesta para el tratamiento de la taquicardia supraventricular inducida por digital, taquicardia sinusual idiopática y taquicardia supraventricular de origen no cardíaco. La dosis oral es de 10 - 40 mg cada 8 horas.

SIMPATICOPLEJICOS. *Alfa-metiltirosina, Alfa-Metildopa, Guanetedina, Reserpina, Bretylium.* Se denominan **simpaticopléjicos** los fármacos que suprimen el efecto de la estimulación del simpático, pero no la acción de las catecolaminas. Su efecto se atribuye en consecuencia a un bloqueo de la liberación del neurotransmisor en las terminaciones del simpático. El mecanismo puede ser depleción del neurotransmisor, o bloqueo de su liberación cuando las terminaciones se despolarizan. La depleción a su vez puede ser consecuencia la inhibición de la síntesis o del aumento de la inactivación.

B1. 1. **Inhibición de la enzima tirosina hidroxilasa**, por la α -metil-p-tirosina, este fármaco disminuye la síntesis de catecolaminas en la terminación adrenérgica y está comprobado que el paso de la tirosina a DOPA es la etapa limitante en la biosíntesis de CA. **Alfametilidopa** inhibe la formación de DOPA, actuando en forma inespecífica sobre la síntesis de NA y serotonina

2. **Uso de inhibidores de las enzimas en las etapas siguientes de la síntesis de CA.** El **Disulfiram** es un bloqueador de la dopamina beta hidroxilasa.

B2. **Aporte de falsos precursores** para sintetizar falsos mediadores: **Alfa metildopa** es biotransformada en alfa metil NA, con escasa o nula actividad adrenérgica. Este falso mediador puede inhibir la síntesis de CA en forma directa (feedback) o indirecta inhibiendo enzimas o factores que participan en el proceso. Además, puede establecer competencia con el neurotransmisor por su depósito, liberación y/o recaptación, incluso puede anclar en el receptor y producir efectos menores.

B3. **Lisis de la terminación adrenérgica o simpatectomía química**
La **6 hidroxidopamina**, utiliza el mismo mecanismo de entrada a la fibra adrenérgica que el precursor normal DOPAMINA, y puede desplazar al mediador desde sus depósitos por un mecanismo similar al de tiramina.

B4. **Interferencia con los mecanismos de almacenamiento o de depósito**

Reserpina promueve la liberación del mediador desde las vesículas hacia el axoplasma e impiden el almacenamiento en estos lugares de depósito, esto se realiza mediante los siguientes mecanismos: a) Bloqueo de la entrada al gránulo de Dopamina y Noradrenalina. b) Ruptura de la unión de la Noradrenalina con el ATP. No afecta la acción de las catecolaminas en el receptor. Puede actuar tanto a nivel del SNA como en el SNA periférico.

Guanetedina, actúa por un mecanismo semejante al de reserpina, se

diferencia en que mientras la reserpina vacía los depósitos de Catecolaminas y Serotonina de todos los órganos incluyendo el cerebro, la guanetadina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

B5. **Interferencia con el potencial de acción del nervio.** Bretilio, bloquea el potencial de acción de la fibra adrenérgica.

B6. **Bloqueo ganglionar.** Hexametonio es capaz de bloquear los receptores colinérgicos de ganglios simpáticos y de esa manera disminuir la actividad adrenérgica.

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de la U de C

Capítulo 12

FÁRMACOS RELAJANTES MUSCULARES

Todo músculo esquelético en reposo está sometido a un estado de tensión que se ha denominado tonus muscular. Esta tensión muscular que se observa generalmente en el transcurso de intervenciones quirúrgicas puede ser reducida o suprimida temporalmente por la administración de fármacos que inhiben o bloquean la transmisión neuromuscular.

Historia. La presencia de una formación diferenciada ubicada a nivel de la unión de un nervio motor con un músculo estriado, fue sugerida por Claude Bernard, luego de sus estudios sobre el curare. Bernard, observó que luego de la administración de curare en el saco dorsal de la rana, la estimulación del nervio ciático no producía la contracción del músculo gastrocnemio a pesar de que el músculo respondía a la estimulación directa y no se bloqueaba la conducción del impulso nervioso. Estos antecedentes lo llevaron a proponer que el curare actuaba en algún nivel de la unión entre el nervio con el músculo.

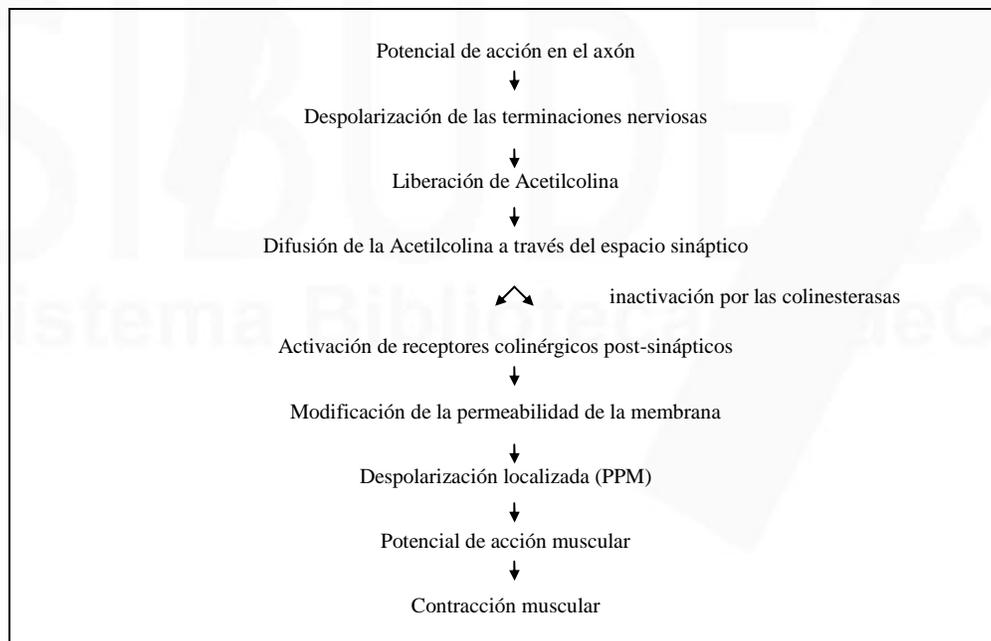


Figura 12-1. Mecanismos fisiológicos involucrados en la contracción muscular.

Aspectos electrofisiológicos de la transmisión neuromuscular

El análisis de los fenómenos eléctricos a nivel del nervio y el músculo ha demostrado que sucesivamente ocurren los siguientes eventos:

- Un potencial de acción a nivel del nervio
- Un potencial de placa motora (PPM) o potencial de placa terminal (PPT)
- Un potencial de acción a nivel del músculo.

El potencial de acción del nervio, produce liberación de acetilcolina la que interactúa con los receptores nicotínicos de la placa motora, originando una despolarización localizada conocida como potencial de placa motora (PPM) o también denominado potencial de placa terminal (PPT), luego que este potencial de placa motora logra un nivel suficiente (despolarización) da origen a un potencial de acción que se propaga en las fibras musculares. Los distintos eventos fisiológicos que ocurren durante la contracción muscular se resumen en la Figura 12-1.

Farmacológicamente se puede actuar a distintos niveles para bloquear la transmisión neuromuscular:

- a) *SNC*. Anestésicos generales y relajantes musculares de acción central: Meprobamato, Mefanesina, Diazepam y Flunitrazepam.
- b) *Sinapsis Neuromuscular*. La unión neuromuscular es muy susceptible de alterar por diversos agentes farmacológicos selectivos. Así diversos fármacos, toxinas, electrolitos y otros agentes alteran en grado variable la síntesis, almacenamiento, liberación, interacción con receptores y el catabolismo del neurotransmisor. Los principales factores que afectan la transmisión colinérgica a nivel de placa motora son esquematizados en la Figura 12-2:

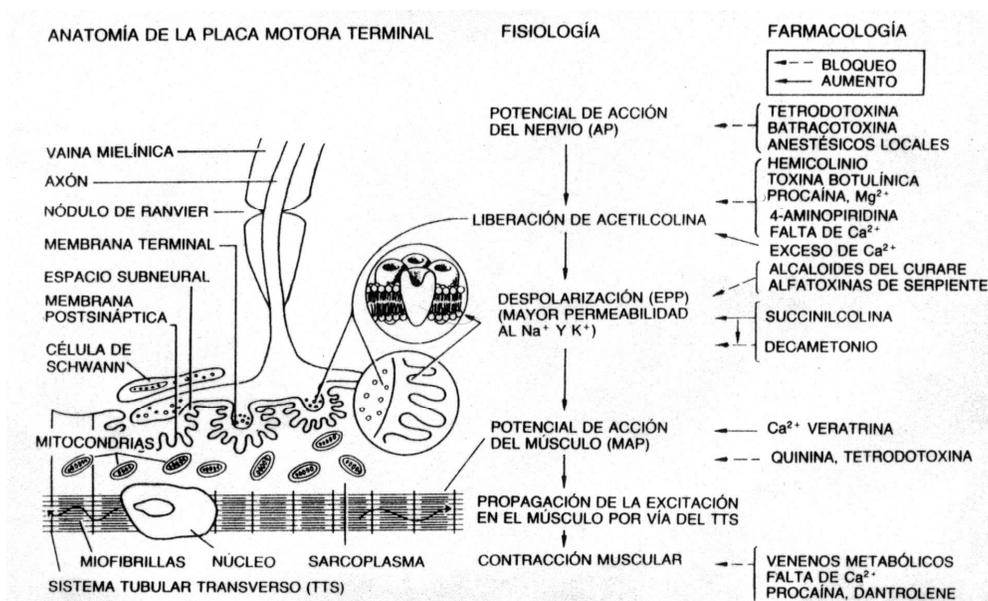


Figura 12-2. Representación esquemática de la sinapsis neuromuscular, vías fisiológicas propuestas para los diversos agentes que actúan a este nivel.

Fármacos de acción específica sobre la sinapsis neuromuscular

Clasificación según mecanismos de acción

- a) Fármacos bloqueadores competitivos de la acetilcolina
 - b) Fármacos de acción despolarizante o desensibilizantes neuromusculares.
- a) **Fármacos bloqueadores competitivos.** Los fármacos de este grupo poseen una gran afinidad por los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa motora y se fijan sobre estos receptores previniendo la activación y despolarización de la membrana post-sináptica, por lo tanto disminuyen el PPM por debajo del nivel crítico necesario para iniciar el potencial de acción propagado en el resto de la fibra muscular, bloqueándose con ello la contracción muscular. Sin embargo, al administrar acetilcolina, esta tiende a desplazar a estos fármacos desde los receptores, estableciéndose un antagonismo competitivo entre ellas. De esta manera todo fármaco capaz de aumentar los niveles de acetilcolina en la placa motora antagoniza los efectos bloqueadores neuromusculares.

Representantes principales

1. D-tubocurarina
2. Galamina (Flaxedil)
3. Alcuronium
4. Pancuronium (Pavulon)

Acciones farmacológicas.

D-tubocurarina

- a) **Acción Neuromuscular.** La inhibición de la transmisión neuromuscular que se desarrolla en una secuencia ordenada, que comienza en los músculos de la cara y del cuello, luego las extremidades, continua con los músculos del tronco, de la nuca y finalmente el diafragma. En ausencia de respiración artificial la parálisis del diafragma provoca la muerte por anoxia. La recuperación de la parálisis se realiza en orden inverso.
- b) **Acción sobre el SNC.** La ausencia de efectos a nivel del SNC se explica por la impermeabilidad de la barrera hematoencefálica a los amonios cuaternarios.
- c) **Acción Ganglionar.** Langley en 1928 demostró que el curare paraliza el ganglio autónomo de un modo similar a la nicotina. Sin embargo a dosis terapéuticas la d-tubocurarina inhibe la transmisión neuromuscular sin ejercer efectos gangliopléjicos.
- d) **Acción cardiovascular.** La d-tubocurarina a menudo produce hipotensión particularmente si se administra en forma rápida en perros. Esta hipotensión es secundaria a un bloqueo de los receptores nicotínico del ganglio.
- e) **Acción histamínica.** Numerosas experiencias han demostrado que la d-tubocurarina produce liberación de la histamina y la magnitud de esta respuesta depende de la especie - dosis - velocidad y vía de administración. Esta liberación de histamina sería la responsable de la broncoconstricción, hipersecreción bronquial y de la caída de la tensión arterial. Estos efectos son antagonizados por antihistamínicos y no se modifican con la administración de Atropina o Neostigmina.

- f) **Acciones diversas.** Dosis altas de d-tubocurarina disminuyen el tonus y la motilidad intestinal y vesical.

Destino en el organismo. La D-tubocurarina es inactiva por vía oral ya que no es absorbida por la mucosa intestinal; es por ello que se administra por vía parenteral, principalmente por vía intravenosa. Se distribuye en la mayor parte de los tejidos con excepción del SNC. Cuando se administra por vía intramuscular la absorción es considerable.

No es metabolizada en un nivel significativo en el organismo y cerca de dos tercios de la dosis administrada se excreta por la orina y el resto es eliminada por vía biliar. La administración de una dosis moderada de d-tubocurarina por vía intravenosa, produce un efecto relajante muscular de aproximadamente 20 minutos, con un efecto residual que se mantiene por 2 horas o más. La breve duración de efectos se debe a redistribución del fármaco, pero cuando se dan dosis repetidas, los tejidos se saturan y entonces la intensidad y duración de efectos dependen de los procesos de eliminación.

- 2) **Galamina (Flaxedil R).** Las propiedades de la Galamina son muy semejantes a la D-tubocurarina, Sin embargo presenta algunas diferencias: - Ausencia de efectos cardiovasculares. - No libera histamina. - Un efecto atropínico que se traduce en taquicardia.
- 3) **Dialilnortoxiferina o (Alloferina R).** Se diferencia de la d-tubocurarina por una acción de duración más breve, sin efectos cardiovasculares y no libera histamina.
- 4) **Pancuronium (Pavulón R).** Es más potente que la d-tubocurarina y presenta menores reacciones adversas, pues no tiene efectos ganglionares ni libera histamina.

Indicaciones principales de los bloqueadores competitivos. Cirugía abdominal, torácica, ortopédica, oftalmológica cuya duración prevista es igual o superior a 20 minutos.

Contra indicaciones. Shock hemorrágico o traumático. Obstrucción

respiratoria. Asma.

3) Interacciones farmacológicas

a) Antagonismo

Anticolinesterásicos: Neostigmina o Fisostigmina revierten los efectos de la d-tubocurarina por aumento de los niveles de Acetilcolina en la sinapsis neuromuscular. Los fármacos curarizantes ejercen su efecto relajante muscular, solo cuando cerca del 80% de los receptores están bloqueados.

Tabla 12-1. Dosis de relajantes musculares bloqueadores competitivos.

Cloruro de d-tubocurarina			
Especie	Dosis inicial (mg/kg)	Duración de efectos (min)	Incrementos de dosis (mg/kg)
Caballo	0.3	60	0.05
Bovino	0.06	30	0.01
Ovino	0.04	30	0.01
Cerdo	0.4	30	0.08
Galamina			
Especie	Dosis inicial (mg/kg)	Duración de efectos (min)	Incrementos de dosis (mg/kg)
Caballo	1.0	20 - 25	0.2
Bovino	0.5	30 - 40	0.1
Ternero	0.4	hasta 240	
Ovino	0.4	> 120	0.2
Cerdo	1.0	30	0.2
Perro	1.0	30	0.2
Gato	1.0	15 - 20	0.2
Pancuronium			
Especie	Dosis inicial (mg/kg)	Duración de efectos (min)	Incrementos de dosis (mg/kg)
Caballo	0.06	40	0.01
Bovino	0.04	40	0.008
Ovino	0.025	45	0.005
Cerdo	0.1	30	0.02
Perro	0.06	30	0.01

Sinergismos.

- Anestésicos generales

- Gangliopléjicos
- Antibióticos aminoglicósidos: Estreptomina, Kanamicina, Neomicina, Gentamicina.
- Antibióticos polipéptidos: Poliximia, Colistina, Tetraciclinas.

Toxicidad. Depresión respiratoria. Apnea e hipotensión en inyecciones demasiado rápidas. Efecto histaminoliberador.

Fármacos relajantes musculares de acción despolarizantes.
Succinilcolina.

La **succinilcolina** es el único fármaco disponible y de utilidad clínica de este grupo. Químicamente corresponde a 2 moléculas de acetilcolina unidas por grupos acetilos, por lo que actúa imitando los efectos de este neurotransmisor en los receptores nicotínicos de la placa motora.

Mecanismo de acción. Estudios iniciales atribuyeron el bloqueo neuromuscular producido por estos fármacos a una despolarización sostenida de la membrana celular que provoca un retardo en la repolarización. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que el bloqueo neuromuscular no se debe únicamente a este efecto, pues persiste después de haberse producido la repolarización y aún cuando la liberación de acetilcolina en la membrana presináptica es normal. Este fenómeno se ha denominado como desensibilización y se ha definido como la disminución de la respuesta evocada por un fármaco, después de la administración de este (desensibilización específica) o de otros agonistas (desensibilización inespecífica).

Representantes. *Decametonio. Succinilcolina.* Son fármacos obtenidos por síntesis química en base a los estudios de Bovet y colaboradores, quienes establecieron que a una determinada distancia en Armstrong entre dos grupos catiónicos (grupo amonio) podría establecerse un efecto bloqueador de los receptores neuromusculares semejante a la d-tubocurarina.

Succinilcolina.

Efectos neuromusculares. La relajación muscular que produce, es precedida por un breve período durante el cual se producen pequeñas

contracciones fibrilares o fasciculaciones. El orden de aparición de la relajación muscular es el mismo que se observa con la d.tubocurarina.

Efectos secundarios. Los principales efectos secundarios observados con la Succinilcolina resultan de la estimulación de ciertos receptores colinérgicos. La estimulación muscarínica puede ser el origen de bradicardia e hipotensión. Además, la estimulación de receptores nicotínicos puede producir taquicardia e hipertensión.

Destino en el organismo. La absorción vía digestiva es escasa e irregular. A causa de su solubilidad en agua, se distribuye en todos los tejidos. Las pseudocolinesterasas del plasma y del hígado hidrolizan la succinilcolina dando origen a Colina y succinilmonocolina. Esta última también se hidroliza por la acción de las mismas enzimas pero con mayor lentitud. En los casos de deficiencia congénita de colinesterasas, así como en la insuficiencia hepática y en la intoxicación por organofosforados, la vida media y el nivel sanguíneo de la succinilcolina aumentan, pudiendo observarse efectos tóxicos.

Indicaciones. Intervenciones de corta duración, broncoscopia, intubación traqueal, electroshock, reducción de fracturas.

Contraindicaciones. Déficit de colinesterasas, congénita o adquirida (insuficiencia hepática o intoxicación con organofosforados). Ausencia de material que permita la respiración artificial. Miastenia gravis.

Interacciones farmacológicas

Antagonismo. No se conocen fármacos que antagonicen la acción de la Succinilcolina.

Sinergismo. Anticolinesterásicos. La Succinilcolina por ser ester de la colina es fácilmente hidrolizada por las colinesterasas plasmáticas, por lo tanto los agentes anticolinesterásicos aumentan la duración e intensidad del efecto relajante muscular.

Toxicidad. Depresión respiratoria. Fatiga muscular intensa.

Tabla 12-2. Dosis de relajantes musculares despolarizantes en diferentes especies.

Succinilcolina		
Especie	Dosis inicial (mg/kg)	Duración de efectos (min)
Caballo	0.1	hasta 5
Bovino	0.02	6 - 8
Ovino	0.02	6 - 8
Cerdo	2.0	2 - 3
Perro	0.3	25
Gato	1.5	5

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de C

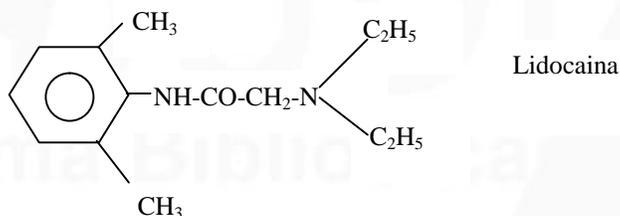
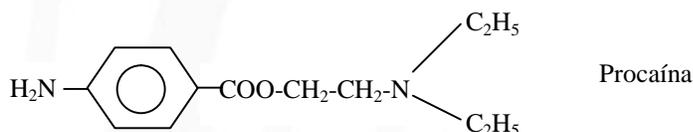


Capítulo 13

ANESTÉSICOS LOCALES

Definición. Los anestésicos locales (AL) se pueden definir como un grupo de fármacos que al entrar en contacto con las terminaciones nerviosas pueden bloquear en forma reversible la conducción del impulso nervioso, sin modificar el potencial de reposo. Este bloqueo reversible se debe a que luego de ejercer su efecto los A.L, son metabolizados o pasan a la circulación sanguínea por lo tanto, las fibras recuperan nuevamente su funcionalidad. Estos fármacos producen bloqueo de la conducción en las terminaciones sensitivas, sensoriales, motoras y ganglionares, por bloqueo del potencial de acción a nivel del nervio responsable de la liberación del neurotransmisor.

Estructura química



La molécula del anestésico local químicamente tiene tres fracciones funcionalmente demarcables.

- 1) **Fracción lipofílica.** Constituida por un anillo aromático o heterocíclico, que corresponde a la fracción lipofílica de la molécula que favorece la afinidad de los A.L, por el tejido nervioso.
- 2) **Fracción hidrofílica.** Constituida por un grupo amino secundario o

terciario, que permite la solubilidad en agua.

- 3) **Cadena hidrocarbonada.** Que une las porciones lipofílicas e hidrofílicas.

Cabe destacar además, que los A.L. químicamente se clasifican en:

1. ***Esteres del ácido benzoico***
Cocaína, tetracaína
2. ***Esteres del ácido para amino benzoico (P.A.B.A)***
Procaína, Cloroprocaína.
3. ***Amidas***
Lidocaína, Mepivacaína, Prilocaína.

La mayor parte de los A.L. son poco solubles en agua e inestables, por este motivo se administran en forma de sales siendo las de clorhidratos las más utilizadas. A pH 7.5 estas sales se disocian en HCl y base anestésica respectivamente.

Mecanismo de acción. Los anestésicos locales penetran al interior del axón bajo la forma de base liposoluble. En el interior se forman moléculas protonadas las cuales se introducen al interior del canal de sodio (Na^+) uniéndose al receptor, bloqueando posteriormente el canal e impidiendo con ello el intercambio iónico. Por lo tanto las formas protonadas de A.L. ejercen su efecto solo si son inyectadas en el interior del axón nervioso. Aquellos A.L. que no se ionizan (ejemplo benzocaina) se disuelven en la membrana del axon produciendo una expansión de esta lo cual comprime los canales de Na^+ , bloqueando con ello el paso de los iones Na^+ e inhibiendo el potencial de acción. Por acción del A.L., muchos canales de Na^+ son inactivados de tal modo que el número de canales que pueden ser activados cae bajo el mínimo necesario para que la despolarización alcance el umbral necesario para generar un potencial de acción, al no generarse los potenciales de acción se produce el bloqueo nervioso. Los A.L. son uso dependientes, esto es, que el grado de bloqueo es proporcional al nivel de estimulación del nervio, esto indica que mientras más canales se encuentren abiertos mayor cantidad moléculas de droga penetran produciendo con ello una mayor inactivación.

Influencia del pH. Los A.L son aminos secundarias o terciarias pudiendo existir a la forma ionizada o no ionizada (pH alcalino). Actualmente se ha visto que la parte ionizada es la que realmente ejerce acción, es decir la que tiene afinidad y eficacia a nivel del sitio de acción. Claro esta que un A.L administrado en la forma ionizada (pH ácido) no tiene efecto, pero esto no se debe a que no tenga eficacia, sino más bien porque en esas condiciones el fármaco es incapaz de ingresar a la biofase. Esta es la razón por la cual los A.L no tienen efecto, o este es muy pobre, al ser aplicado en un foco inflamatorio debido a que el pH ácido generado en el foco determina la ionización del anestésico.

Efectos en el organismo

A. A nivel local. Depresión reversible de la transmisión nerviosa, tanto de la inervación aferente como eferente de una determinada área del organismo lo que lleva a presentar efectos tales como: analgesia, hiporreflexia y relajación muscular. Este bloqueo no es simultáneo para todos los tipos de fibras que inervan la zona sino que hay un bloqueo diferencial establecido en base a que desaparecen las sensaciones en un orden cronológico bien notorio. Primero desaparecen las sensaciones dolorosas, luego las sensaciones térmicas, continuando con las sensaciones táctiles de presión y finalmente se bloquean las fibras motoras, siendo la recuperación en sentido inverso.

Tabla 13-1
Relación entre el diametro de la fibra nerviosa y su función

Grupo	Diámetro de la fibra (μ)	Función
I	15 – 25 (mielínicas)	Eferentes motoras somáticas Eferentes propioceptoras
II	5 – 15 (mielínicas)	Eferentes cutáneas (excepto fibras del dolor)
III	2 – 5 <5 (mielínicas) <2 (amielínicas)	Eferentes del dolor Eferentes motoras gamma Eferentes del dolor Simpáticas post-ganglionares

Como causa de este fenómeno se pensó que se debería a la presencia o ausencia de la vaina de mielina en cada una de las fibras conductoras. Sin embargo, hoy se sabe que es más bien originado por el diámetro de las fibras aún cuando los mecanismos intrínsecos son desconocidos. Los A.L a dosis baja bloquean las fibras nerviosas más finas, siendo las últimas en recuperarse a diferencia de las de mayor diámetro que recuperan más rápido su funcionalidad (Tabla 13-1).

B. Acción a nivel general. Cuando los A.L se administran en forma adecuada tienen un amplio margen de seguridad. Sin embargo si se administran en altas dosis y/o bajo formas inadecuadas (Ej. vía endovenosa) se pueden obtener niveles sanguíneos activos que por lo general son tóxicos. Estos efectos son manifestaciones de la acción del **A.L.** sobre el SNC y el sistema cardiovascular.

1) Acciones a nivel del SNC. Se describen dos etapas cuando se administran en dosis altas y por vía endovenosa.

a) **Etapa de excitación.** Se debería a procesos de bloqueo de la conducción nerviosa en neuronas inhibitorias a nivel cortical, subcortical, tallo cerebral y bulbo. Se manifiesta por una mayor actividad motora, miedo, ansiedad, desorientación, náuseas y vómitos. Si el grado de excitación es mayor se pueden presentar estados convulsivos.

b) **Etapa de depresión.** Depende del grado de excitación, es decir mientras mayor sea la etapa excitatoria mayor es el estado depresivo posterior, lo cual se produciría por un agotamiento metabólico a nivel del SNC. Las manifestaciones clínicas más importantes son: estado de coma, pérdida completa de los reflejos y lo más grave es una depresión del bulbo lo que lleva posteriormente a paro respiratorio.

2) Acciones sobre el sistema cardiovascular. Los A.L a nivel cardíaco producen disminución de la excitabilidad y de la fuerza de contracción del miocardio con alargamiento del período refractario y aumento del umbral de excitación. Además se produce hipotensión por efecto

vasodilatador del A.L., a excepción de la cocaína que manifiesta un efecto vasoconstrictor. Esta variedad de efectos a nivel cardíaco corresponde a los efectos descritos para los fármacos antiarrítmicos, por lo tanto, los A.L administrados por vía endovenosa y a dosis adecuadas, también tienen efectos antiarrítmicos Ej: Lidocaína y procainamida.

Manifestaciones clínicas. Pulso débil, palidez de mucosas, colapso circulatorio, bradicardia y paro cardíaco.

Antagonismo farmacológico de los efectos tóxicos. Se plantea como posible solo en la etapa excitatoria de sus efectos producidos a nivel del SNC, mediante la utilización de diazepam o barbitúricos. Si se administran estos fármacos en la etapa depresiva solamente estaríamos aumentando aún más esta depresión. Para evitar el shock hipotensivo se recomienda la aplicación conjunta de Noradrenalina.

Otros efectos adversos. Reacciones de hipersensibilidad, que pueden ir de simples fenómenos alérgicos hasta el shock anafiláctico.

Metahemoglobinemia. La hemoglobina férrica por acción de los A.L se transforma en ferrosa, la cual no tiene capacidad de transportar oxígeno. Este efecto puede ser antagonizado mediante la administración de Azul de Metileno.

Metabolismo. Los A.L administrados a las terminaciones nerviosas se absorben a través de los vasos sanguíneos y linfáticos o bien difunden hacia el tejido nervioso donde ejercen su acción principal. En el tejido nervioso son metabolizados por las colinesterasas. Además a nivel de vasos sanguíneos y linfáticos también son metabolizados por las esterasas producidas por el hígado. El tipo de biotransformación dependerá de la existencia del grupo amino o ester en su estructura química.

a) **Esteres.** Su degradación está a cargo de las esterasas plasmáticas denominadas procaínoesterasas. La procaína es hidrolizada 400 veces más lentamente que la acetilcolina, pero tiene afinidad 200 veces mayor por la enzima. La hidrólisis de la procaína y compuestos químicos afines da origen al P.A.B.A (ácido paraamino benzoico) y dietilamino etanol. A

su vez el P.A.B.A, es utilizado por diferentes cepas de microorganismos como un metabolito de importancia para el desarrollo y crecimiento de la población bacteriana, por lo tanto al administrar en forma conjunta un A.L y una sulfa se produce un antagonismo de tipo competitivo.

- b) **Amidas.** Los A.L que pertenecen al grupo funcional de las amidas se biotransforman básicamente en los microsomas hepáticos mediante amidasas.

Asociación de anestésicos locales con otros fármacos

Solución inyectada	Duración promedio de la anestesia (min)
Procaina 1%	32
Procaina 1% + hialuronidas (3.2 mg%)	23
Procaina 1% + epinefrina 1/100.000	188
Procaina 1% + hialuronidasa + epinefrina	180

- a) **Vasoconstrictores.** Se utilizan con el objeto de prolongar la etapa de bloqueo anestésico permitiendo un paso más lento del fármaco a la sangre, pudiendo de este modo prevenir los efectos sistémicos. Además de permitir la hemostasis adecuada en la zona a intervenir.
Ej: Noradrenalina, Adrenalina, Fenilefrina.
- b) **Hialuronidasas.** Enzimas despolimerizantes del ácido hialurónico con lo cual se permite una mayor difusión del A.L.

Características clínicas de los A.L. más utilizados

Cocaína. Es demasiado tóxica para ser administrada en forma inyectable por lo tanto se emplea tópicamente. Produce excelente anestesia local y vasoconstricción que origina retracción de las mucosas. El efecto vasoconstrictor de la cocaína y la potenciación de las acciones de las catecolaminas probablemente sean consecuencias de la inhibición de la

captación de catecolaminas a nivel de las terminaciones nerviosas adrenérgicas.

Benzocaína (*Aminobenzoato de Etilo*). Este anestésico local no es absorbido a nivel de las mucosas. Las pomadas que contienen 5-10% de Benzocaína proporcionan anestesia tópica y segura.

Procaína (*Novocaína*). Este A.L. constituye el standard con el cual se comparan todos los anestésicos locales, sin embargo, tienen el inconveniente de producir poca anestesia tópica. Su acción dura aproximadamente 1 hora la cual puede prolongarse por la adición de adrenalina al 1/200.000. Se utiliza en soluciones de 0.5% y 2%.

Cloroprocaína (*Nesacaína*). Es un derivado de la procaína con acción mucho más breve a consecuencia de su hidrólisis más rápida, por lo tanto su toxicidad es menor.

Lidocaína (*Xilocaína*). Es más potente que la procaína, adecuada no sólo para infiltración y bloqueo nervioso sino también para anestesia de superficie. Lo que trae como consecuencia un efecto anestésico rápido y enérgico. Se utiliza en soluciones al 0.5% y 2%. Se le describe también una acción sedante que la diferencia de los demás A.L.

Tetracaína (*Pontocaína*). Se diferencia de la Procaína y Lidocaína porque el tiempo necesario para que comience su acción, es mucho más largo que los dos anteriores (10 minutos aprox.), y también tienen un efecto mucho mayor con una potencia más intensa. Uso tópico en solución de 0.5 y 2%. Debido a su buena difusión desde los tejidos la dosis total debe calcularse cuidadosamente y en esta circunstancia no debe ser mayor de 0.5 mg/kg. A pesar de ser absorbida rápidamente tiene una acción más lenta.

Mepivacaína (*Carbocaína*). Tiene esencialmente los mismos efectos que la Lidocaína excepto porque presenta una menor difusión en los tejidos y la duración de su acción es ligeramente mayor.

Dibucaína (*Nupercaína*). A.L. muy poderoso y de acción prolongada. Es 10 a 20 veces más activo y tóxico que la Procaína, por lo tanto, se utiliza en

soluciones más diluidas de 0.05 - 0.1% para inyección. Es adecuado para empleo tópico y también para anestesia raquídea.

MODO DE ADMINISTRACION DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

- a) **Anestesia por contacto.** Consisten en la aplicación directa del anestésico local sobre las mucosas, para el bloqueo de las terminaciones nerviosas sensoriales. Corresponde a una anestesia de superficie o tópica.
- b) **Anestesia por infiltración.** Este método consiste en hacer inyecciones subcutáneas de soluciones de anestésicos locales. El anestésico difunde hacia los tejidos vecinos desde el sitio de inyección, anestesiando las fibras y terminales nerviosos.
- c) **Anestesia de conducción.** Es producida por la inyección de un anestésico local en la vecindad inmediata de un nervio. El anestésico difunde hacia el tronco nervioso y anestesia el área inervada, previniendo la conducción del impulso nervioso a lo largo del nervio.
- d) **Anestesia epidural.** Es producida por la inyección de una solución de anestésico local, dentro del espacio epidural del canal espinal, posterior a la terminación de la médula espinal. La aguja generalmente es insertada dentro del primer espacio intercoccígeo. El A.L actúa nivel de los nervios espinales posteriores, antes que ellos abandonen la columna vertebral y sean distribuidos hacia la parte posterior del cuerpo.
- e) **Anestesia paravertebral.** Es una forma especial de anestesia de conducción donde el anestésico local es aplicado en los nervios espinales a nivel de los forámenes intervertebrales desde donde ellos emergen.
- f) **Anestesia intratecal o anestesia espinal.** Es usada para inducir anestesia en animales. La anestesia intratecal ha sido utilizada en la oveja mediante la inyección de A.L, dentro del fluido espinal.

Tabla 13-3			
Duración del bloqueo sensitivo de algunos anestésicos locales en bovinos			
Modo de administración	Anestésico Local	Nº de animales	Duración de la anestesia (h)
Epidural	Hexilcaína	8	4.9
	Lidocaína	11	4.2
	Piribenzamina	10	4.3
	Procaína	8	1.7
Paravertebral	Hexilcaína	9	5.2
	Lidocaína	8	4.3
	Piribenzamina	8	4.7
	Procaína	9	2.0
Infiltración	Hexilcaína	9	3.3
	Lidocaína	8	2.7
	Piribenzamina	--	2.9
	Procaína	--	1.6

La concentración de A.L. fue al 2% más epinefrina al 1/100.000 administrados en volúmenes iguales.

Sistema Biblioteca de C



Capítulo 14

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el organismo animal, el SNC es más sensible que cualquier otro sistema al efecto de los fármacos. Normalmente tiene una alta tasa metabólica que magnifica cualquier interferencia en su metabolismo producida por un fármaco de acción depresora.

En los animales una amplia variedad de fármacos pueden difundir hacia el líquido cerebro-espal (LCE) atravesando la barrera hematoencefálica (BHE), fenómeno que está estrechamente ligado al coeficiente de partición aceite/H₂O del fármaco. Una vez que el fármaco ha atravesado la BHE y alcanza el LCE, el grado de penetración hacia las diversas zonas del cerebro es variable. Es sabido que en el gato por ejemplo, el fenobarbital difunde más rápido hacia la materia gris que hacia la materia blanca.

La vaina de mielina de las fibras nerviosas de la materia blanca constituye una gruesa membrana lipídica; en cambio, la membrana que rodea las fibras no mielinizadas de la materia gris, está constituida por una simple capa de material lipóideo. Aparentemente esto explicaría las diferencias en la penetración de fármacos en estas regiones del cerebro.

Aunque la BHE es prácticamente impermeable a la penetración de macromoléculas y neurotransmisores, ella es permeable a diversos fármacos y metabolitos. Así por ejemplo: procaína, cafeína, nicotina, opiáceos, barbitúricos, anestésicos volátiles y muchas otras sustancias, penetran fácilmente la BHE. El principal factor que determina la penetración de la BHE, es el grado de disociación de los fármacos. Es decir, si un fármaco a pH 7.4 está bajo su forma no ionizada su difusión hacia el cerebro estará ampliamente facilitada. Además, como el pH de la sangre es muy constante y no puede variar más allá de un rango de ± 0.5 ; las modificaciones del pH sanguíneo no son tan importantes que puedan alterar la penetración de fármacos hacia el LCE. Sin embargo, fármacos tales como el tiopental sódico, que tiene un pKa cercano a 7.4, pueden experimentar extensos cambios en su ionización debido a pequeñas variaciones de pH, producto de modificaciones del equilibrio ácido-base. Estas variaciones en la ionización pueden originar respuestas atípicas a la administración del anestésico.

Neurotransmisores del SNC. La mayoría de los agentes neurofarmacológicos que actúan sobre el SNC tienen como sitio de acción primaria a la *neurona*, modificando o alterando su función, es por ello que se la considera como la unidad funcional del SNC. Al igual que en el sistema nervioso periférico, las neuronas del SNC deben cumplir con las siguientes funciones:

1. *Recepción de estímulos desde neuroreceptores periféricos o de otra neurona.*
2. *Conducir el impulso nervioso desde el cuerpo celular hacia la terminación axónica.*
3. *Transmisión de impulso nervioso a otra neurona mediante la liberación de neurotransmisor.*
4. *Elaboración de sustancias necesarias para la síntesis de neurotransmisores.*
5. *Registrar el paso de impulsos nerviosos dentro de la propia neurona.*

La despolarización que resulta de un potencial de acción produce la liberación de un neurotransmisor, que difunde hacia el espacio sináptico e interactúa con la segunda neurona para iniciar un cambio local en la composición iónica y generar una diferencia de potencial. Este cambio en la diferencia de potencial es conocido como *potencial post-sináptico* y la dirección del cambio de potencial puede ser *despolarizante* o *hiperpolarizante*. Un potencial postsináptico es denominado *potencial postsináptico excitatorio* (PPSE), si la magnitud de la despolarización producida en la segunda neurona es de tal intensidad que es capaz de generar un potencial de acción que es transmitido del modo todo o nada hacia las otras neuronas.

Por otra parte si el *potencial es de tipo hiperpolarizante* este es conocido como *potencial postsináptico inhibitorio* (PPSI), el cual puede inhibir la formación de potenciales de acción despolarizantes y disminuir la actividad de las neuronas involucradas en la neurotransmisión.

Los procesos involucrados en la transmisión sináptica en el SNC son similares a aquellos que operan a nivel periférico. Por conveniencia, la neurotransmisión puede ser considerada en 5 etapas, estas son importantes desde el punto de vista farmacológico debido a que los fármacos pueden actuar ya sea aumentando o deprimiendo la neurotransmisión en una o más etapas. El evento inicial es 1) la generación de un potencial de acción en el nervio; 2) a la llegada de la unión sináptica éste produce la liberación de

neurotransmisor; 3) el neurotransmisor actúa en los receptores post-sinápticos y posiblemente, también en los receptores pre-sinápticos; 4) la interacción neurotransmisor-receptor produce ya sea una alteración en el metabolismo intracelular o bien un cambio súbito en la permeabilidad al flujo de iones; y finalmente 5) el neurotransmisor es inactivado por recaptación o por metabolismo que lo degrada.

Prácticamente todos los fármacos que actúan en el SNC producen sus efectos a través de la modificación de alguna etapa en la transmisión sináptica. Los fármacos pueden actuar bloqueando o facilitando el potencial de acción; aumentando o disminuyendo la liberación del neurotransmisor; modificando el metabolismo o la recaptación del neurotransmisor; o bien alterar las vías bioquímicas que desencadenan la interacción neurotransmisor-receptor. Los neurotransmisores que actúan en el SNC se pueden clasificar en 3 categorías:

Tabla 14-1. Principales grupos de compuestos endógenos considerados neurotransmisores del SNC.

Aminas:	
Acetilcolina	Catecolaminas : Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina Serotonina (5-HT)
Aminoácidos :	
Neutros : GABA (Acido Gamma Amino Butírico) Glicina	Acidos : Acido Aspartico Acido Glutámico
Neuropéptidos :	
Sustancia P.	Peptidos Opiodes : β -endorfina leu-encefalina met-encefalina Dinorfina

Las principales funciones de los neurotransmisores que actúan en el SNC son descritas en la tabla 14-2.

Tabla 14-2. Neurotransmisores del SNC, ubicación y funciones principales.

CLASE	NEUROTRANSMISOR	UBICACIÓN	FUNCIONES Y ACCIONES PRINCIPALES
Aminoácidos excitatorios	Glutamato Aspartato	Interneuronas a todos los niveles	Excitación resultante de la despolarización producida por aumento de la conductancia al sodio y otros cationes.
Aminoácidos inhibitorios	GABA Glicina	Interneuronas supraespinales, células gliales Interneuronas espinales	Inhibición resulta de la hiperpolarización producida por el aumento de la conductancia al cloro
Esteres de la colina	Acetilcolina	Nervios colinérgicos presentes en todos los niveles del cerebro y la médula espinal (ej: motoneuronas)	Como en el sistema nervioso periférico la excitación resulta de la despolarización de la membrana postsináptica. Receptores postsinápticos pueden ser muscarínicos o nicotínicos. Las funciones incluyen el control motor de la musculatura esquelética, el despertar y el aprendizaje.
Monoaminas	Noradrenalina Adrenalina Dopamina 5-Hidroxitriptamina	Todos los niveles SNC Cerebro medio y tronco cerebral hasta el diencefalo. En todos los niveles del SNC, conexiones cortas, medianas y largas. Cerebro medio y pons a todos los niveles, glándula pineal	Como en el sistema nervioso periférico el neurotransmisor liberado puede actuar sobre los adrenoreceptores α y β pre y postsinápticos. Funciones: Control de la presión sanguínea, la conducta, el despertar, la actividad motora y regulación de la temperatura corporal. Funciones poco definidas Estimula receptores postsinápticos clasificados en: D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ y D ₅ . Siendo los más estudiados D ₁ , D ₂ y D ₃ . Las funciones específicas incluyen la regulación de la conducta, de la actividad motora, la secreción de prolactina y el control del vómito. Involucrada en el inicio del sueño, percepción sensorial, regulación de la temperatura y de la conducta

Acetilcolina. Se encuentra en diversas regiones del encéfalo y se ha demostrado que su distribución es bastante desigual. Las mayores concentraciones se encuentran en el cuerpo estriado, especialmente en el

núcleo caudado. Concentraciones algo menores pero siempre elevadas se presentan en el hipotálamo y en hipocampo.

El contenido de acetilcolina sufre variaciones con los cambios de actividad. Así, aumenta durante el sueño, mientras que se reduce durante los estados de excitación. Entre las funciones mas conocidas de la acetilcolina es la de actuar como neurotransmisor en las sinapsis entre las colaterales de las motoneuronas y las células de Renshaw.

Las principales funciones atribuidas a las vías colinérgicas se relacionan con la excitabilidad, el aprendizaje y el control motor.

Catecolaminas.

Noradrenalina : Se encuentra en mayor concentración en el hipotálamo, en los núcleos simpáticos y en las neuronas del sistema reticular activador del tálamo, del mesencéfalo y del bulbo raquídeo.

Las neuronas noradrenérgicas del SNC están relacionadas con los estados de vigilia y sueño, el control de las emociones. También participan en funciones neuroendocrinas, en la regulación de la temperatura, del consumo de alimento y de la actividad cardiovascular, principalmente de la presión arterial.

Dopamina. Representa la catecolamina mas abundante en el SNC y cantidades significativas se encuentran en los ganglios basales (especialmente el núcleo caudado), el núcleo auditivo, el tubérculo olfatorio, la eminencia media y campos restringidos de la corteza frontal. Estudios histoquímicos han demostrado que existen 3 clases morfológicas de neuronas dopaminérgicas:

1. neuronas ultracortas dentro de las células amacrinas de la retina y de las células periglomerulares del bulbo olfatorio;
2. neuronas de longitud intermedia dentro del hipotálamo tuberoso ventral que inervan la eminencia media y el lóbulo intermedio de la hipófisis y pequeñas series de neuronas dentro del perímetro del núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del haz solitario y la sustancia gris periacueductal;
3. neuronas largas en la sustancia negra y el fragmento central.

Las funciones de las vías dopaminérgicas se dividen en:

- Regulación motora - (sistema nigroestriado).
- Efectos sobre el comportamiento - (sistema mesolímbico mesocortical).

- Regulación endocrina (sistema tuberohipofisario) - secreción de prolactina.
- Regulación del sistema reticular activador ascendente - estimulan el centro del vómito.

Serotonina (5- Hidroxitriptamina: 5-HT).

Las neuronas de serotonina se concentran en los núcleos del rafe y se proyectan de forma difusa hacia la corteza, sistema límbico, hipotálamo y médula espinal, de manera similar a las proyecciones noradrenérgicas. En vertebrados, ciertas funciones fisiológicas y del comportamiento se relacionan con las vías serotoninérgicas, como son:

- Cambios alucinatorios y del comportamiento
 - Sueño, vigilia y humor
 - Transmisión sensorial. La 5-HT ejerce un efecto inhibitor sobre las vías del dolor tanto en la médula espinal como en el cerebro y existe un efecto sinérgico entre 5-HT y los analgésicos morfínicos.
 - Otras funciones en las que se ha implicado a la serotonina incluyen el control de la ingesta de alimento, varias funciones autónomas y endocrinas tales como la regulación de la temperatura corporal, de la presión arterial y la función sexual.
- Antidepresivos- inhiben receptación de 5-HT.
 - Buspirona- agonista parcial presináptico del R 5-HT_{1-A}, tratamiento eficaz de la ansiedad y depresión.
 - Ondansetron – antagonista del receptor 5-HT₃ que se utiliza principalmente como antiemético.

Actualmente se describen siete tipos de receptores 5-HT₁₋₇, además, los tipos 1 y 2 están subdivididos en 3 o 4 categorías indicadas de A a la D.

Las patologías asociadas a las alteraciones de las funciones de la 5HT incluyen migraña, alteraciones del humor y ansiedad.

Neurotransmisores inhibidores.

GABA: El ácido gamma-Amino-Butirico (GABA) es el prototipo de los aminoácidos que ejercen una poderosa función inhibitora en el SNC. Se encuentra ampliamente distribuido de forma irregular, por todo el SNC, desde la corteza hasta la médula.

Se distinguen dos tipos de proyecciones GABAérgicas:

- a) De largo alcance, característica de la corteza cerebelosa, *globus pallidus*, sustancia negra y núcleo reticular del tálamo.
- b) De corto alcance: en la forma de interneuronas de axón corto que actúan localmente sobre neuronas próximas.

Ambos sistemas son inhibidores y controlan la actividad de sistemas excitadores de forma que el aumento o la reducción del tono GABAérgico se traduce en una disminución o aumento de la actividad excitadora, respectivamente. Dada la amplia distribución del sistema GABA, cualquier función del SNC- sensitivo, motriz, vigilia, memoria, atención o emoción está sometida a la actividad equilibradora y ajustable del sistema GABA. Su acción puede tener lugar en múltiples sitios de la neurona, de acuerdo con el tipo de sinapsis que se establezca. De este modo puede producir inhibición presináptica y postsináptica, inhibición local y lateral.

La inhibición post sináptica conlleva la apertura del canal de cloruro (Cl^-) en la membrana postsináptica con entrada masiva de este ión e hiperpolarización de la célula.

En la inhibición presináptica, que se aprecia en las neuronas sensoriales primarias, la activación del receptor GABA axónico provoca un fenómeno de despolarización porque el equilibrio del Cl^- en este caso provoca la salida del ión en lugar de entrada; esta despolarización local de la terminación nerviosa hace que disminuya la liberación del neurotransmisor ya que en estas condiciones es menor la entrada de Ca^{++} .

Los receptores sobre los que el GABA actúa son de dos tipos A y B. El receptor GABA_A está asociado al canal Cl^- mientras que el GABA_B está asociado a la proteína $G_{i/o}$. En la tabla 14.3, se indica el perfil farmacológico de ambos tipos de receptores.

La actividad funcional del sistema GABAérgico es amplia y variada. Interviene en el control del movimiento, a través de las vías eferentes GABAérgicas del sistema de ganglios basales (pálido y sustancia negra). El control inhibitorio generalizado evita o reprime la hiperactividad focal, de ahí su papel en el control de las epilepsias. El aumento de la actividad GABAérgica producido por diversos fármacos explica las acciones

hipnóticas, ansiolíticas y amnésicas así como de algunos anestésicos generales.

Tabla 14.3. Receptores de GABA

	GABA _A	GABA _B
Sistema efector	Canal de Cl ⁻	Proteína G _{i/o}
Agonistas		
GABA	Potente	Potente
Muscinol	Potente	Débil
Baclofeno	Débil	Potente
Antagonistas		
Bicuculina	Potente (competitivo)	Inactiva
Picrotoxina	Potente (no competitivo)	Inactiva

Glicina. Es el principal neurotransmisor inhibitor en el tronco cerebral y la médula espinal, mientras que el GABA lo es en las regiones más superiores del SNC.

El papel principal del sistema glicinérgico es el control de la sensibilidad sensorial y de la función motora. El bloqueo de este sistema por **estricnina** provoca hipersensibilidad sensorial (visual, táctil o acústica) y un exceso de respuesta motora que termina en convulsiones.

Aminoácidos excitadores (AAE).

Los aminoácidos glutamato y aspartato representan los principales neurotransmisores excitatorios en el SNC. El glutamato se encuentra ampliamente y uniformemente distribuido en el SNC y su concentración es más elevada que en otros tejidos. Según estudios de agonistas y antagonistas selectivos se distinguen cuatro subtipos principales de receptores de AAE: receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), δ -amino-3 hidroxil -S- metil-isoxalona-propionato (AMPA), kainato y metabotrópicos.

Los estudios de fijación demuestran que los receptores de glutamato son muy abundantes en la corteza, ganglios basales y vías sensoriales.

Los receptores NMDA, AMPA y kainato se acoplan directamente a los

canales catiónicos; los receptores metabotrópicos están acoplados a la proteína G, relacionados con los sistemas de segundos mensajeros intracelulares IP₃, DAG y la liberación de calcio intracelular o con la inhibición de la adenilato ciclasa. Estos receptores se encuentran a nivel pre y post-sináptico. Sus efectos sobre la transmisión son moduladores que incluyen efectos excitatorios post sinápticos (por inhibición de los canales de potasio) e inhibidores presinápticos (por inhibición de canales de calcio). Desempeñan una función en la plasticidad sináptica y en la excitotoxicidad.

Los receptores AMPA y kainato están implicados en la transmisión excitatoria rápida. Los receptores NMDA median las respuestas excitadoras mas lentas. El canal iónico controlado por NMDA se bloquea por la acción de fármacos psicomiméticos ketamina y fenciclidina.

Neuropéptidos.

Tabla 14.4. neuropéptidos que actúan como neurotransmisores en el SNC

FAMILIA	NEUROPEPTIDO
Opioides	Endorfinas, encefalinas, dinorfinas
Neurohipofisarios	Vasopresina, oxitocina
Taquicininas	Sustancia P, neurocinina
Gastrinas	Gastrina, colecistocinina
Otros	Neuropéptido Y, neurotensina, galanina

Un péptido es una proteína corta con menos de 100 aminoácidos. Los neuropéptidos forman el grupo más numeroso de los posibles transmisores del SNC, pero hasta ahora se conocen poco sus funciones. Los neuropéptidos que actúan como neurotransmisores en el SNC, se muestran en la tabla 14-4.

Péptidos opioides. Los péptidos opioides regulan el estrés, el dolor y el estado de ánimo. Las endorfinas, encefalinas y dinorfinas se sintetizan a partir de las moléculas más grandes como la pro-opiomelanocortina para las endorfinas y la proencefalina para las dinorfinas. Sus acciones farmacológicas están asociadas a tres tipos de receptores:

- μ (*mu*) : Están asociados a la proteína G y su función es inhibir la adenilciclase reduciendo el contenido intracelular de AMPc.
- δ (*delta*): cuya acción es similar a los receptores μ .
- κ (*kappa*): su función está asociada a la disminución de la conductancia al K^+ .

Substancia P (SP). Es el neurotransmisor principal en la mayor parte de las neuronas sensitivas. Las neuronas aferentes del dolor no mielinizadas contienen varios péptidos, entre ellos la sustancia P, que se libera como mediador excitatorio en las terminaciones centrales y periféricas desempeñando un papel importante en la percepción del dolor.

La **SP** es un potente vasodilatador que produce una marcada hipotensión en humanos y en varias especies animales. Esta vasodilatación resulta de una acción directa sobre el músculo liso arteriolar. En cambio causa contracción del músculo liso venoso, intestinal y bronquial.

CLASIFICACION DE LOS FÁRMACOS QUE ACTUAN EN EL SNC

A causa de que las acciones farmacológicas que ejercen los fármacos sobre el SNC, producen inhibición o estimulación de sus funciones, parece racional que los fármacos sean ordenados en dos grandes grupos: inhibidores o depresores y estimulantes o excitantes.

Tanto los depresores como los excitantes pueden ejercer su acción sobre todas las formaciones del SNC, o bien sus efectos principales limitarse a determinadas zonas o funciones. A los primeros se les considera como depresores o excitantes generales y a los restantes como depresores o estimulantes selectivos:

- a) Depresores Generales (no selectivos) del SNC.** Se incluyen, en este grupo aquellos fármacos cuya acción depresora se ejerce en todas las regiones del SNC. Sin embargo, los diferentes centros no tienen el mismo umbral de concentración local para los efectos de estos depresores. De un modo general las funciones de la corteza cerebral y del sistema reticular activador se deprimen con concentraciones más bajas que las que se inhiben otras zonas y a medida que el nivel plasmático aumenta se deprimen los centros diencefálicos, después la medula espinal y los centros vegetativos del bulbo. En este grupo de fármacos se describen los anestésicos generales, tanto gaseosos como

líquidos volátiles, alcoholes, barbitúricos y fármacos hipnóticos.

- b) **Depresores selectivos.** Son fármacos cuyas acciones preferentes, se ejercen en funciones determinadas del neuroeje, se incluyen entre estos fármacos: analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, neurolépticos, ansiolíticos, relajantes musculares de acción central, depresores del centro de la tos y los que suprimen el vómito.
- c) **Estimulantes generales (no selectivos) del SNC.** La estimulación del SNC se producen por 2 mecanismos diferentes: La *estimulación de centros o sinapsis activantes*, o por *bloqueo de centros o sinapsis inhibitorias*.

Los primeros actúan de preferencia en los centros vegetativos del tronco cerebral y su acción es más manifiesta cuando estos centros están deprimidos por lo cual se les ha denominado **analépticos** cardiorespiratorios. En dosis elevadas producen convulsiones. El bloqueo de neuronas inhibitorias puede ser post-sináptico (estricnina) o presináptico (picrotoxina). Bloqueando los efectos inhibitorios del GABA y la glicina.

CARACTERISTICAS DE LA DEPRESION Y ESTIMULACION GENERAL

Los diversos niveles de la excitabilidad del SNC representan un continuo entre lo normal y los extremos del coma y las convulsiones. La disminución en la excitabilidad desde lo normal está graduada a través de la sedación, la hipnosis, la anestesia general y el coma. El aumento de la excitabilidad desde lo normal está graduada a través de la hiperexcitabilidad suave, hiperexcitabilidad extrema y las convulsiones suaves o severas. Los fármacos que se incluyen en la categoría de los depresores y estimulantes generales son capaces de modificar la excitabilidad del SNC dentro de este continuo.

Los fármacos individualmente difieren en su potencia y en su efecto máximo, así por ejemplo en el caso de la potencia se requiere menos concentración sanguínea de cloroformo que de eter para la anestesia general y como ejemplo de efecto máximo los niveles de excitabilidad producidos por cafeína son menores que los producidos por estriquina. Estos fármacos

no deprimen o estimulan los sistemas equitativamente, así los modelos de depresión producidos por un fármaco depresor en particular no son idénticos a otros, como tampoco son iguales los modelos de estimulación producidos por los estimulantes.

Los siguientes principios son aplicados a los depresores y estimulantes del SNC y sólo excepciones menores a ellos se observan en los fármacos en particular:

- a) *El efecto farmacológico es aditivo con el estado fisiológico y con el efecto de otros depresores o estimulantes del SNC*, por ejemplo una cantidad dada de un anestésico producirá mayor anestesia en un paciente deprimido que en uno normal. En general, los depresores producen depresión aditiva y los estimulantes, estimulación aditiva.
- b) *Se observa antagonismo entre depresor y estimulante*, generalmente es un antagonismo fisiológico, así un individuo que ha recibido un tipo de fármaco no puede ser retornado enteramente a lo normal por un fármaco de otro tipo. Sin embargo, con respecto a ciertas funciones se han descrito antagonismos muy marcados entre depresores y estimulantes.
- c) Es muy probable que los depresores generales ejerzan una acción depresora sobre todas las neuronas, no obstante un *efecto excitatorio sobre algunas funciones se observa comúnmente con bajas concentraciones de la mayoría de los depresores*. Esta excitación es debida, en general, a depresión de sistemas inhibitorios, así la depresión de un sistema inhibitorio de una función en particular aumenta los niveles de excitabilidad de las neuronas involucradas en esta función. Ejemplo de esto son los "estados de excitación" durante la inducción de la anestesia general con anestésicos por inhalación y los efectos "estimulantes" del alcohol. La fase excitatoria que se observa con los depresores ocurre solamente con concentraciones bajas, una depresión uniforme sigue al aumento de la concentración.
- d) La excitación producida por los depresores generales tiene su inverso en el *efecto depresor de los estimulantes*, aunque es un fenómeno menos obvio y de menor significancia clínica. Los estimulantes pueden producir una **disminución de la actividad** de un sistema específico como resultado de la excitación de otro sistema que es predominantemente

inhibitorio.

- e) *La estimulación excesiva, aguda del eje cerebro espinal es normalmente seguida de depresión, la cual es consecuencia de fatiga neuronal y de agotamiento de metabolitos y del almacenamiento de mediadores.*
- f) *La depresión aguda fármaco-inducida no es seguida por estimulación. Sin embargo, la depresión o sedación crónica es seguida por una prolongada hiperexcitabilidad cuando se retira la medicación.*

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de la U de C



Capítulo 15

ANESTESIA GENERAL

Anestesia general: Se puede definir a la anestesia general como *un estado de depresión reversible del S.N.C caracterizado por pérdida de la conciencia y de la sensibilidad, acompañado, en la mayoría de los casos, de sedación motora y estabilidad neurovegetativa.*

Es ampliamente aceptado en la actualidad, que la anestesia general no es un fenómeno homogéneo, sino más bien constituye un complejo integrado de diversas funciones al que se le describen cuatro componentes principales que son:

- a) **Bloqueo mental.** Con pérdida de la conciencia y de los estados perniciosos como el miedo, la ansiedad y la excitación que corresponde a un estado de sedación e inconsciencia o hipnosis
- b) **Bloqueo Sensitivo.** Con ausencia de toda sensibilidad en especial hay pérdida de la sensibilidad al dolor, conocido también, como estado de analgesia.
- c) **Bloqueo motor.** Con pérdida del tonus muscular lo que da origen a un estado de relajación muscular.
- d) **Bloqueo de los reflejos neurovegetativos** desencadenados por la reacción al estrés, conocido como estado de hiporreflexia.

En algunos casos, estos cuatro componentes de la anestesia general, es posible lograrlos con el uso de un solo fármaco, pero a dosis tan elevadas que generalmente provocan efectos secundarios nocivos sobre la respiración, la circulación y el metabolismo que la hacen muy riesgosa, sobre todo si la duración del efecto es muy prolongado. Es por ello que generalmente se recurre a la anestesia asociada, la que consiste en la administración de fármacos de efectos complementarios con el fin de lograr una anestesia adecuada y eficaz sin que se interfiera el funcionamiento normal de los diversos sistemas orgánicos. Lo que mirado desde el punto de vista

quirúrgico significa "*aportar un máximo de anestesia deseada, al precio de un mínimo riesgo para el paciente*". Por lo anterior un agente anestésico, será "*aquel fármaco capaz de producir una depresión reversible del S.N.C., con pérdida de la conciencia y de la sensibilidad acompañada de relajación muscular y bloqueo neurovegetativo*".

Propiedades de un buen anestésico

1. Ser de administración fácil e indolora
2. De efecto reversible
3. Inducir una rápida pérdida de la conciencia sin producir forcejeo.
4. Lograr la adecuada analgesia y relajación muscular con la dosis mínima requerida para producir inconsciencia.
5. No ocasionar alteraciones fisiológicas como descenso de la presión sanguínea, depresión respiratoria, cardíaca o aumento de la secreción salival o del aparato respiratorio.
6. Margen amplio de anestesia quirúrgica.
7. Ser atóxico y que en estado tóxico, primero produzca paro respiratorio y después paro cardíaco.
8. Poder neutralizarse con un antídoto no tóxico, de manera que la duración de la anestesia pueda controlarse a voluntad.
9. Dar un período de recuperación corto y sin excitación y que en este estado la acción sedativa sea más larga que la anestésica para evitar que el paciente trate de pararse una vez que ha terminado el efecto anestésico.
10. Ser compatible con premedicación y otros auxiliares terapéuticos.
11. Debe producir una buena relajación muscular que permita realizar las maniobras quirúrgicas.

De acuerdo a estos requisitos, en la actualidad aún no se conoce el anestésico que reúna por sí mismo, las características mencionadas. Es por ello que generalmente se recurre a la asociación de medicamentos de acciones farmacológicas complementarias con el fin de obtener una anestesia balanceada.

Preparacion del paciente para la anestesia. En casos de urgencia no hay una preparación previa del paciente para la anestesia. Sin embargo, la mayoría de las intervenciones se plantean con anticipación y los pacientes

pueden ser examinados y sometidos a una alimentación adecuada. Es importante considerar el ayuno ya que el estómago distendido puede interferir los movimientos del diafragma y provocar dificultades respiratorias y circulatorias durante la cirugía.

Animales de vómito fácil deben estar en ayunas con el fin de evitar la regurgitación del alimento. Sin embargo, el ayuno excesivo desvitaliza los tejidos y se expone al paciente a riesgos innecesarios. De acuerdo a esto, los períodos de ayuno recomendados para las especies mayores fluctúan entre 24-72 horas y entre 12-24 horas en las especies menores.

Medicación preanestésica. La medicación preanestésica o premedicación anestésica consiste en el empleo de uno o varios fármacos, especialmente depresores selectivos del sistema nervioso central, previo a la administración de anestésicos con el objetivo de facilitar la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.

Fines de la premedicación

- a) Sedar al paciente, evitando el miedo, el forcejeo y la excitación
- b) Facilitar la inducción de la anestesia.
- c) Disminuir, la cantidad de anestésico general necesario para producir anestesia quirúrgica.
- d) Antagonizar algunos efectos nocivos del anestésico, como la producción de arritmias cardíacas, además de la hipersecreción salival y bronquial.
- e) Por depresión central, permitir el empleo anestésicos débiles como el óxido nitroso, para producir una anestesia conveniente.
- f) Conseguir efectos post anestésicos útiles, como sueño y analgesia.

Por lo general, la medicación preanestésica consiste en el empleo combinado de depresores centrales, ya sea sedantes, hipnóticos, hipnoanalgésicos y tranquilizantes, junto con parasimpaticolíticos para disminuir las secreciones. La medicación preanestésica puede provocar desde la sedación hasta la anestesia de base, aunque rara vez es necesaria esta última en esta etapa.

Mecanismos generales de la acción de anestésica. La pérdida de conciencia y la falta de reactividad a estímulos intensos, que caracterizan a la anestesia, suponen la modificación profunda del conjunto de procesos

neuroológicos que mantienen el estado de vigilia, es decir, la compleja interacción entre las aferencias sensoriales, los sistemas internos de procesamiento y de integración y los sistemas de elaboración de respuestas coordinadas en su múltiple expresión: motora, neural y afectiva. Elemento esencial de todo este mecanismo es el aseguramiento de una fluida transmisión sináptica a lo largo de circuitos polisinápticos múltiples que, con frecuencia, funciona en forma de descargas repetitivas. Ello exige la permanente disponibilidad de los canales iónico que aseguran la correcta conductancia de iones y el engranaje entre las señales que modifican esos canales y los procesos metabólicos intracelulares resultantes.

Parece que la perturbación en la transmisión sináptica es un elemento esencial en la acción del anestésico. Con frecuencia, la primera manifestación es un aumento en la polarización de la membrana neuronal o proceso de hiperpolarización, que hace reducir la capacidad de respuesta de la neurona y alterar la transmisión.

Dada la multiplicidad de moléculas con poder anestésico y la variedad de sus características fisico-químicas, resulta difícil encontrar aquella propiedad que sea común a todos y explique en términos unitarios la acción anestésica.

La hipótesis más aceptada en la actualidad es que los elementos diana fundamentales en la acción de los anestésicos sobre la transmisión sináptica son los canales iónicos. Sin embargo, no está claro cuales son los importantes. En general, los canales dependientes de voltaje no suelen verse afectados con concentraciones quirúrgicas de los anestésicos, con la excepción de los canales de calcio presinápticos relacionados con la liberación de neurotransmisores, los cuales pueden ser diana de algunos agentes. La mayoría de los datos experimentales sugieren un papel fundamental de los canales receptor- dependientes: el canal de calcio ligado al receptor NMDA del glutamato, el canal de cloro ligado al receptor GABA_A y el canal de sodio vinculado al receptor colinérgico nicotínico. Además, se ha demostrado que los anestésicos inhalados causan hiperpolarización de la membrana (una acción inhibitoria) vía activación de canales de potasio. Tales canales están ubicados en el SNC y están ligados a varios neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, noradrenalina y serotonina.

Algunos agentes, como la ketamina, actúan preferentemente sobre receptores excitadores (NMDA) bloqueándolos. En cambio, los barbitúricos, propofol, anestésicos esteroideos (alfaxalona), alcoholes alifáticos y anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano e isoflurano) actúan potenciando en forma alostérica la acción inhibitoria del GABA.

LA base neurofarmacológica de los efectos que caracterizan las etapas de la anestesia parece ser la sensibilidad diferencial del anestésico de las neuronas específicas o de las vías neuronales. Las células de la sustancia gelatinosa en las astas dorsales de la médula espinal son muy sensibles a concentraciones relativamente bajas de anestésico en el SNC. Una disminución de la actividad de las neuronas en esta región interrumpe la transmisión sensorial en el conducto espinotalámico, lo que incluye la transmisión de estímulos nociceptivos. Este efecto contribuye a la etapa I de la anestesia. Los efectos desinhibidores de los anestésicos generales (etapa II) que se presentan a concentraciones encefálicas más altas, resultan de las complejas acciones neuronales que incluyen el bloqueo de muchas pequeñas neuronas inhibitorias, junto con la facilitación paradójica de los neurotransmisores excitadores. Durante la etapa III se presenta una depresión progresiva de las vías ascendentes en el sistema de activación reticular, o anestesia quirúrgica, junto con la supresión de la actividad refleja espinal que contribuye a la relajación muscular. Las neuronas, en los centros respiratorios y vasomotor de la médula son relativamente insensibles a los efectos de los anestésicos generales, pero a altas concentraciones su actividad se deprime, lo que origina colapso cardiorespiratorio (etapa IV).

Periodos de la anestesia.

La respuesta clínica del paciente ha sido dividida arbitrariamente en varios niveles según el grado de profundidad de la anestesia. Para ello se utilizan los reflejos neuromusculares como criterio de clasificación.

Las manifestaciones clínicas de los efectos que producen los anestésicos sobre el S.N.C se ejemplifican con la descripción de los períodos de la anestesia descritas por Guedel, cuyos estudios fueron realizados en pacientes humanos anestesiados con éter. Aunque puede observarse una respuesta análoga consecutiva a la inyección de un anestésico no volátil, generalmente la primera parte de la dosis se administra rápidamente con el objetivo de reducir al mínimo las fases iniciales de excitación.

Experimentalmente se ha determinado que la parálisis descendente del S.N.C que producen los anestésicos sigue cierto curso filético, en el sentido de que las funciones cerebrales más complejas y más recientemente adquiridas a través de la evolución son las más fácilmente alteradas. Desde el punto de vista evolutivo, los centros que controlan la respiración y los reflejos vegetativos fundamentales son más primitivos que los sistemas que regulan el control de la memoria, la asociación de ideas, los movimientos finos y los reflejos condicionados. Por lo tanto, durante el transcurso de la anestesia primero se deprime la corteza cerebral y progresivamente los centros subcorticales, tronco cerebral y finalmente el bulbo.

Período I : *de excitación voluntaria o de inducción*

La excitación y el forcejeo del paciente son las características más sobresalientes de este período. Hay aumento en la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. Se conservan los movimientos voluntarios y comienza a producirse aumento del tonus muscular, dilatación de la pupila a consecuencia de excitación, puede observarse salivación excesiva, además de incontinencia urinaria y fecal. Esta etapa se caracteriza también por un estado de analgesia y de conciencia imperfecta.

Período II : *de excitación y delirio involuntario*

En esta etapa los centros corticales están deprimidos y el paciente pierde la conciencia. Hay delirio, excitación y movimientos involuntarios. Las emociones subconscientes y la conexión con el instinto de conservación, dictan las acciones del paciente. Se produce la caída del animal. Hay taquipnea y aumento de la taquicardia mostrada en la fase anterior y la pupila esta ampliamente dilatada. En esta fase es común que se presenten relinchos en el caballo y gemidos o pequeños ladridos en el perro. La movilidad del globo ocular se hace involuntaria nistagmo que es característico en el caballo.

Período III : *de anestesia quirúrgica*

Durante esta etapa, la acción depresora del anestésico se extiende desde la corteza y el cerebro medio hacia la médula espinal. Quedan abolidos, la conciencia, la sensación de dolor y los reflejos medulares. Se produce relajación muscular y desaparecen los movimientos coordinados. Casi todas las intervenciones quirúrgicas en los animales se realizan durante este

período; el cual según la profundidad de la anestesia se ha dividido en 4 planos:

Plano 1. Disminución del tonus muscular, aunque algunas veces aparecen movimientos involuntarios. Respiración lenta e irregular, pulso y presión sistólica normales. Reflejos deprimidos o abolidos. Globo ocular fijo o nistagmo leve, miosis.

Plano 2. Se profundiza la relajación muscular, el globo ocular se fija y la pupila permanece contraída. Mucosas normales.

Plano 3. Hay gran depresión de tonus muscular. Protusión del tercer párpado. Pulso rápido y presión sistólica aumentada. Las mucosas están pálidas y la respiración deprimida, comienza a dominar la acción de la prensa abdominal. Hay pérdida completa de reflejos

Plano 4. Se caracteriza por depresión profunda de centros medulares, disminución apreciable de la presión capilar (mucosas pálidas). Respiración abdominal. Pulso rápido y presión sistólica aumentada. Los reflejos están ausentes y la pupila comienza a dilatarse.

Un método más simple y probablemente más efectivo de controlar la profundidad de la anestesia, es subdividir este período solamente en 2 planos:

- a) Plano de anestesia quirúrgica ligera (planos N° 1 y 2)
- b) Planos de anestesia quirúrgica profunda (planos N° 3 y 4)

Período IV : de Parálisis Bulbar

En esta fase el S.N.C esta peligrosamente deprimido y cesa la respiración. La corteza, subcorteza, el cerebro medio, la protuberancia y la zona alta del bulbo están deprimidos. El corazón late por poco tiempo, la presión sanguínea aumenta, hay dilatación pupilar (midriasis). Los esfínteres anal y vesical se relajan. La muerte ocurre rápidamente a menos que se tomen medidas de ventilación y oxigenación. En este período ocurre primero el paro respiratorio, y el animal está con las pupilas muy dilatadas. A continuación se produce el paro cardíaco porque está impregnado todo el S.N.C hasta el bulbo

Clasificación de los anestésicos generales.

Tabla 15-1. Clasificación de los anestésicos según vía de administración y características físico-químicas

Anestésicos generales por inhalación	Líquidos Volátiles	Eteres	Simples	Eter Etílico Eter Dietílico
			Fluorados	Metoxifluorano Isofluorano
		Hidrocarburo Halogenados	Simples	Cloroformo Tricloroetileno
			Fluorados	Halotano
	Gases Anestésicos	Inorgánicos		Oxido Nitroso
		Orgánicos Alicíclicos		Ciclopropano
Anestésicos generales por vía intravenosa	Barbitúricos		Fenobarbital Pentobarbital Secobarbital Tiopental Tiamilal	
	Derivados del ácido Fenoxiacético		Propanidida	
	Derivados de la Fenilciclohexanona		Ketamina	
	Derivados del ácido Tricloroacético		Hidrato de Cloral	
	Derivado alquilfenol		Propofol	

Capítulo 16

ANESTÉSICOS POR INHALACION

Los anestésicos por inhalación permiten un estrecho control y fácil ajuste de la dosis debido a que son rápidamente absorbidos y excretados a través de la respiración, por ello, la profundidad de la anestesia puede ser regulada a voluntad. Es decir, una vez suspendida su administración, la recuperación es inmediata, puesto que el fármaco es eliminado a través del aire expirado.

La profundidad de la anestesia depende directamente de la concentración parcial del anestésico en el cerebro, la que a su vez, depende de la presión parcial del anestésico en el gas inspirado, del volumen minuto respiratorio y de su absorción desde el alvéolo, además de la distribución y metabolismo de este en el organismo.

Captacion y distribución de los anestésicos por inhalacion

La tensión del agente anestésico en el encéfalo está siempre próxima a la tensión en la sangre arterial. Los factores que determinan la tensión del gas anestésico en la sangre arterial y en el encéfalo se pueden considerar en cuatro clases:

- 1) *Concentración del agente anestésico en el gas inspirado*
- 2) *Ventilación pulmonar que lleva el anestésico a los pulmones*
- 3) *Transporte de gas desde los alvéolos hasta la sangre que circula por los pulmones.*
- 4) *Pérdida del agente desde la sangre arterial a todos los tejidos del organismo.*

1. Concentración del agente anestésico en el gas inspirado. Cuando se inhala una tensión constante de gas anestésico, la tensión en la sangre arterial se aproxima a la del agente en la mezcla de gas inspirada (la tensión del vapor o gas inspirado se llama comúnmente "tensión inspirada"). Para fármacos como el óxido nitroso, la tensión arterial llega al 90 % de la tensión inspirada en unos 20 minutos. Cuando se administra **Metoxiflurano**, la aproximación al estado basal es mucho más lenta, y el 90% de la tensión

inspirada se alcanzaría en la sangre arterial sólo después de muchas horas. Esta diferencia está determinada por las propiedades físicas de ambos agentes.

2. Ventilación pulmonar. Cada inspiración lleva algo de gas anestésico al pulmón. Si la ventilación por minuto es elevada, la tensión de los anestésicos en los alvéolos aumenta rápidamente, lo mismo que su tensión en la sangre arterial. En esta forma, la presión parcial del gas anestésico en la sangre se puede aumentar por hiperventilación durante la inducción. A la inversa, la menor ventilación (debida por ejemplo, a depresión respiratoria por premedicación o agente anestésicos) puede llevar a una menor velocidad de cambio de la tensión arterial del gas.

3. Pasaje de gases anestésicos de los alvéolos a la sangre. La membrana alveolar normal no representa una barrera para el pasaje de gases anestésicos en ambas direcciones. Aunque la difusión de gases anestésicos puede ser normal, ciertas situaciones que pueden producirse durante la anestesia clínica impiden la buena transferencia de gases a la sangre que circula por el pulmón. Una de ellas es la mala distribución de la ventilación alveolar como la que puede existir en el enfisema pulmonar, donde hay una menor tensión de gas anestésico en los alvéolos mal ventilados, y por ende la tensión de anestésico en la sangre que los drena es menor. La alteración de la relación ventilación- perfusión en el pulmón también produce una diferencia entre la tensión alveolar y la arterial de los gases anestésicos, lo que también retarda la velocidad de inducción o recuperación de la anestesia.

En ausencia de perturbaciones de la ventilación-perfusión, tres factores determinan la rapidez con que pasan los anestésicos de los gases inspirados a la sangre:

- a) solubilidad del agente en la sangre;
- b) velocidad del flujo sanguíneo a través del pulmón, y
- c) presiones parciales del agente en la sangre arterial y venosa mixta.

Solubilidad del agente en la sangre. Ella se expresa generalmente como el coeficiente de partición sangre: gas, que representa la proporción de la concentración del anestésico en la sangre con respecto a la concentración del anestésico en la fase gaseosa, cuando ambas están en equilibrio (es decir,

cuando la presión parcial es igual en ambas fases). El coeficiente de partición sangre:gas llega a 12 para agentes muy solubles como el metoxiflurano, y es sólo de 0,47 para anestésicos relativamente insolubles como el óxido nitroso. *Cuando más soluble en la sangre es un anestésico, más cantidad del mismo debe disolverse en la sangre para elevar apreciablemente su presión parcial sanguínea.* Por lo tanto, la tensión sanguínea de los agentes solubles sube lentamente y la anestesia se logra en un tiempo más largo

Velocidad del flujo sanguíneo pulmonar. El flujo sanguíneo pulmonar (gasto cardíaco) afecta la velocidad con la cual los anestésicos pasan de los gases alveolares a la sangre arterial. Un aumento del flujo sanguíneo pulmonar retarda la posición inicial de la curva tensión de anestésico en la sangre arterial, pero la última parte de la curva tiende a igualarse, con el resultado total de que hay poco cambio del tiempo total necesario para lograr el equilibrio completo.

Presiones parciales en la sangre arterial y venosa mixta. Después de captado el gas anestésico por el pulmón, la sangre circula hasta los tejidos, y el gas anestésico pasa de la sangre a todos los tejidos del organismo. La sangre venosa mixta que vuelve a los pulmones contiene más gas anestésico cada vez que pasa por los tejidos. Después de algunos minutos de anestesia la diferencia entre la tensión de gas en la sangre arterial (o alveolar) y venosa mixta disminuye continuamente. Como la velocidad de difusión a través de la membrana es proporcional a la diferencia entre las tensiones de gas alveolar y venoso mixto, el volumen de gas transportado a la sangre arterial durante cada minuto disminuye al pasar el tiempo. En esta forma, la tensión arterial aumenta más lentamente en la última parte de las curvas observadas en la figura 16-1.

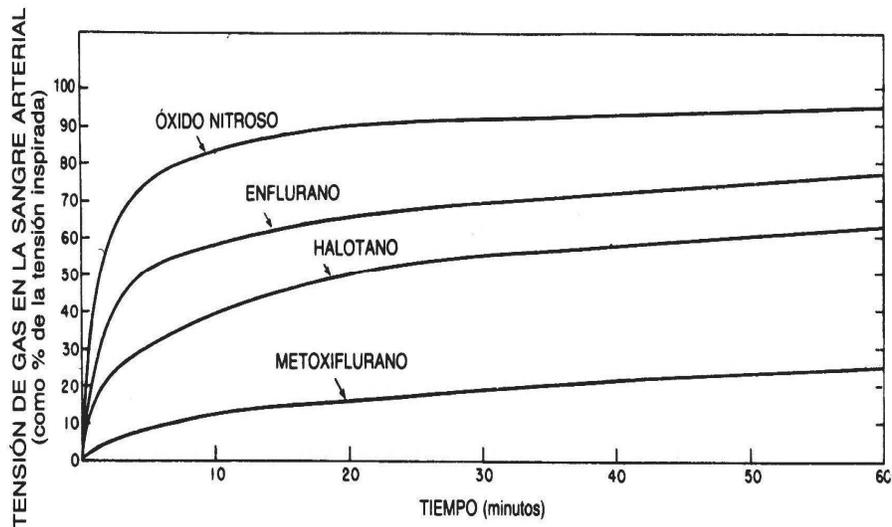


Figura 16-1. Tensión de gas en la sangre arterial de anestésicos volátiles.

4. Pasaje de gases anestésicos de la sangre arterial a los tejidos. Cuando los agentes inhalatorios pasan de la sangre arterial a los tejidos, la tensión aumenta en estos últimos, acercándose a la de la sangre arterial. La velocidad con que un gas pasa a los tejidos depende de:

- 1) la solubilidad del gas en los tejidos;
- 2) el flujo sanguíneo en los diferentes tejidos del organismo.
- 3) las presiones parciales del gas en la sangre arterial y en los tejidos.

Estos factores que afectan el transporte del gas de la sangre a los tejidos son similares a los que afectan el transporte del anestésico del pulmón a la sangre.

Solubilidad del gas en los tejidos. Se expresa como coeficiente de partición tejido:sangre, concepto análogo al coeficiente de partición sangre:gas mencionado. Una concentración de anestésico en sangre o tejido es el producto de la presión parcial por la solubilidad. De este modo, la concentración de casi todos los anestésicos en los tejidos magros, como la sustancia gris del encéfalo, se aproxima a la sanguínea cuando la tensión tisular se acerca a la tensión sanguínea arterial. Por otra parte, el coeficiente tejido:sangre para todos los anestésicos es grande en el tejido adiposo. Su

concentración en estos últimos es mucho mayor que en la sangre en el momento de equilibrio (cuando la tensión tisular iguala la tensión sanguínea).

Flujo sanguíneo en los tejidos. La cantidad de anestésico que se distribuye en un tejido depende del grado de riego sanguíneo que este tenga y de la solubilidad del anestésico en él. Desde el punto de vista del grado de perfusión los tejidos se pueden clasificar en:

- a. Tejidos de alta perfusión: cerebro, riñón, corazón, hígado, pulmones y vísceras gastrointestinales.
- b. Tejidos de perfusión media: músculo esquelético y piel.
- c. Tejidos de perfusión limitada: grasa
- d. Tejidos de perfusión mínima: cartílago, hueso, tendón.

Tabla 16-1. Proporciones aproximadas de peso y flujo sanguíneo en el organismo.

Tejido	% del peso	% de flujo sanguíneo	% de flujo sanguíneo por unidad de peso
Cerebro	5	20	4
Músculo (y hueso)	50	50	1
Vísceras	25 a 30	25 a 30	1
Grasa	15 a 20	2 a 5	0,13 a 0,15

Cuanto mayor es el flujo de sangre a un tejido, más rápida es la llegada del agente anestésico y más rápido el aumento de su concentración y tensión en esa área. De este modo, la concentración de un gas inerte en el encéfalo se aproxima a la de la sangre arterial más rápidamente cuando el flujo sanguíneo cerebral es elevado, y más lentamente cuando este disminuye.

Presiones parciales en sangre arterial y tejidos. A medida que los tejidos captan el agente anestésico, la presión parcial del gas en los tejidos aumenta acercándose a la de la sangre arterial. Como la velocidad a la que el gas se difunde de la sangre arterial a los tejidos varía de acuerdo con la diferencia de presión parcial entre ellos, la concentración tisular cambia rápidamente en los primeros minutos de anestesia, pero a medida que la tensión tisular se aproxima a la tensión arterial, la captación de gas por el tejido es menor.

Dosis de los anestésicos inhalatorios. Dado que el anestesista tiene el control sobre la presión parcial del anestésico suministrado al pulmón, esta puede ser manipulada para controlar la concentración de gas anestésico en el cerebro y por ende el nivel de inconciencia. Por esta razón, la dosis de anestésico es expresada en términos de la tensión alveolar requerida en el equilibrio para producir una profundidad de anestesia definida. La dosis que es determinada experimentalmente como *la presión parcial de anestésico (a 1 atm de presión y 37° C) necesaria para eliminar el movimiento en el 50% de los pacientes sometidos a un estímulo nocivo estándar*, es definida como la **concentración alveolar mínima (CAM)**. En la tabla 16-1 se muestran las CAM para los anestésicos por inhalación en diferentes especies.

La CAM expresa la potencia de un anestésico inhalatorio y es dependiente de la solubilidad en lípidos. En cambio no está relacionada con la solubilidad en la sangre por lo que es independiente de la velocidad de inducción. Por ejemplo la CAM para el halotano es de 0,9%, mientras que la del metoxifluorano es de 0,2 %, el cuál es más potente; sin embargo tarda más en lograr la anestesia debido que su coeficiente de solubilidad sangre/gas es de 13 mientras que la del halotano es de 2.3.

Tabla 16-2. **Concentración alveolar mínima (CAM) de agentes inhalatorios en diferentes especies domésticas**

	Perro %	Gato %	Caballo %	Cerdo %	Bovino* %
Halotano	0.87	1.19	0.88	0.91	0.76
Oxido Nitroso	222.0	255.0	-----	-----	-----
Metaxifluorano	0.23	0.23	-----	-----	-----
Enflurano	2.2	2.37	2.12	-----	-----
Isoflurano	1.5	1.5	1.61	1.31	1.55
Eter	3.0	2.1	-----	-----	-----

Si se utiliza solo el agente por inhalación, es decir sin la administración de otros fármacos analgésicos o anestésicos, el anestesista debe utilizar una concentración que sea múltiplo del valor de CAM para asegurar un nivel razonable de inconciencia. Generalmente la CAM debe ser multiplicada por un factor de 1,3 para lograr cerca de un 100% de anestesia clínica. Por otra parte, la CAM puede ser reducida cuando el anestésico por inhalación es administrado en conjunto con otros depresores del SNC.

Eliminación. La eliminación o excreción de los anestésicos volátiles, se realiza principalmente por vía pulmonar. Una parte, es biotransformada y esta es la que se realiza principalmente en los microsomas del hígado y algunas células del S.N.C.

Los factores que afectan la velocidad de eliminación de los anestésicos son los mismos que los que tienen importancia en la fase de captación: ventilación pulmonar, flujo sanguíneo y solubilidad en sangre y tejidos.

ETER. Es un líquido volátil, cuyo punto de ebullición es de 35°C, altamente inflamable y explosivo cuando es mezclado con el aire. Cuando es expuesto a la luz y al aire, forma varios peróxidos los cuales son más irritantes y tóxicos que el éter.

Es un anestésico menos potente que el cloroformo, puesto que se requiere una concentración cuatro veces mayor, para producir anestesia. Esto se debe a que el éter es más soluble en la sangre, por lo que esta se constituye en un reservorio para el anestésico, permitiendo con ello que las concentraciones del gas en el cerebro se logre más lentamente, haciéndose más lenta y difícil la inducción de la anestesia. De igual modo, su alta solubilidad impide que se elimine rápidamente del organismo.

En la etapa de inducción, estimula los centros simpáticos, aumentando la presión sanguínea y la frecuencia del pulso, además de la glicemia. Por otra parte, tiene una acción depresora, directa sobre el miocardio la que es contrarrestada en alguna medida por la actividad simpática aumentada, lo cual produce un aumento del débito cardíaco. Sin embargo, no sensibiliza el miocardio a las catecolaminas.

Las secreciones de las glándulas bronquiales y salivales son incrementadas por la acción del anestésico, las que pueden interferir mecánicamente la respiración, efecto que sin embargo, es contrarrestado por la administración de Atropina.

Se caracteriza por presentar una buena analgesia la que se manifiesta antes de la pérdida de los reflejos, acompañada de una buena relajación muscular que hace innecesario el uso de relajantes musculares. La relajación muscular por un mecanismo central (bloqueo córtico-espinal) y periférico (bloqueo de la placa motora). Por lo tanto, potencia la acción de drogas curarizantes y de

otros fármacos de acción a nivel de placa motora como son por Ej: los antibióticos aminoglicósidos.

Cerca de un 90% del éter absorbido o inhalado, puede ser recuperado como tal desde el aire expirado y sólo se metaboliza una pequeña proporción a etanol y acetaldehído. Estos metabolitos no son hepatotóxicos.

Se utiliza principalmente en perros y gatos, administrándose generalmente con mascarillas o conos de algodón siendo la concentración adecuada para producir anestesia de 10% y para mantención de 4% a 6% por volumen.

HALOTANO. Es un líquido de olor agradable que no es inflamable ni explosivo. Es 2 o 3 veces más potente que el cloroformo con una recuperación más suave y de corta duración. Se caracteriza por deprimir la musculatura esquelética y el tono uterino en proporción directa a la concentración administrada.

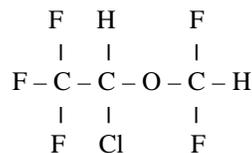
En el aparato respiratorio ejerce una acción broncodilatadora mediada probablemente por estimulación de receptores beta adrenérgicos. Deprime el centro respiratorio en la medida que aumenta la profundidad de la anestesia.

A nivel cardiovascular, condiciona depresión del miocardio, con una disminución del débito cardíaco, bradicardia y una elevación de la presión venosa central. Hay caída de la presión arterial, la que se ha atribuido a: 1) Disminución de rendimiento cardíaco. 2) Bloqueo simpático del área esplácnica. 3) Depresión del centro vasomotor. 4) Vasodilatación periférica. Debido a que sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas, estos fármacos están contraindicados en la anestesia por halotano debido al riesgo de producir arritmias cardíacas. También está contraindicada la utilización conjunta de fármacos hipotensores, como derivados fenotiazínicos (clorpromacina), compuestos del metonio (hexametonio) o la d-tubocurarina. La motilidad y el tono uterino son inhibidos por el halotano, además de la respuesta a los oxitocicos. Es capaz de atravesar la placenta, por lo que se requiere un nivel de anestesia ligero para no producir depresión del feto. Sin embargo, en condiciones normales de uso la actividad respiratoria del recién nacido no es deprimida.

Puede desencadenar el síndrome de hipertermia maligna. Esta es una condición de origen genético que involucra un marcado incremento del tono muscular, pirexia y activación simpático adrenal que puede conducir a la muerte.

El halotano puede producir una buena y segura anestesia en todas las especies domésticas. Debe ser administrado mediante el uso de un vaporizador con compensación térmica automática y en concentraciones no superiores a un 2% a 4% teniendo un período de latencia de 2 a 3 minutos. Posteriormente se puede mantener con 0.5% a 2%.

ISOFLUORANO.



Es un líquido incoloro con olor semejante al éter, no irritante, potente y de efecto rápido. Es el más estable de los anestésicos volátiles y no es inflamable. No reacciona con la sal sodada ni con los metales. Es el anestésico volátil menos soluble en sangre (coeficiente de solubilidad: 1,4), en tanto que su solubilidad en lípidos es de 98:99. Para su administración hay que volatizarlo con un vaporizador de precisión. Su alta volatilidad y su baja solubilidad sanguínea hacen del isofluorano el anestésico de más rápida y suave inducción y recuperación.

Produce depresión generalizada del SNC. Cuando la anestesia es profunda hay buena relajación muscular, pero si se exceden los niveles de inducción produce tetania y temblores musculares. En los caballos deprime en forma paulatina la actividad cardiovascular de modo que a medida que se incrementa la concentración alveolar disminuyen la presión arterial y el gasto cardíaco. Debido a que tiene un menor efecto depresor directo sobre la contractilidad del miocardio y provoca menor sensibilidad a las catecolaminas endógenas que halotano, se indica su uso en el manejo anestésico de pacientes cardiopatas.

Es un depresor respiratorio muy potente igual o más que el halotano. No es hepatotóxico ni nefrotóxico. En el riñón reduce la perfusión renal, la filtración glomerular y el volumen de orina similar al halotano.



Capítulo 17

ANESTÉSICOS GENERALES INYECTABLES

Ventajas

1. Permiten una inducción rápida la cual es muy conveniente porque evita la excitación y el forcejeo que se producen en esta primera etapa de anestesia.
2. Recuperación rápida y por lo general tranquila.
3. No se presentan vómitos durante la anestesia.
4. La pronta recuperación, sin trastornos digestivos, permite que la mayoría de los animales pequeños puedan ser entregados sin hospitalización después de intervenciones de cirugía menor.
5. Período post-anestésico relativamente exento de complicaciones como las que pueden surgir por irritación en el aparato respiratorio.
6. Una persona puede administrar el anestésico luego dirigir la mayor parte de su atención a la intervención quirúrgica que ha de realizar. En cambio, los anestésicos volátiles necesitan de una persona experimentada que dedique todo su tiempo a la administración del anestésico.

Inconvenientes

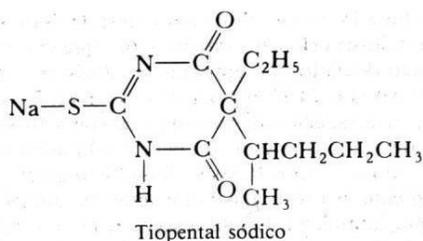
1. Hay un menor dominio de la anestesia ya que a diferencia de los anestésicos volátiles (los cuales se excretan rápidamente después de haber dejado de administrarse), los anestésicos I.V. sólo dejan de actuar después de haber sido excretado por el riñón o metabolizado por los tejidos.
2. Administrados en un intervalo de dosis completamente inocuas no proporcionan la relajación muscular completa necesaria para ciertas intervenciones quirúrgicas. Por ejemplo, los barbitúricos administrados por vía intravenosa no son anestésicos adecuados para la operación cesárea, porque no relajan bastante los músculos abdominales y porque deprimen excesivamente al feto en el útero.

BARBITURICOS

Reciben este nombre porque derivan del ácido barbitúrico o malonil urea, que resulta de la condensación del ácido malónico y la urea dando origen a un anillo de pirimidina.

Acciones farmacológicas. La acción de los barbitúricos puede dividirse en 2 partes diferentes, cada una de las cuales está íntimamente relacionada con cierta parte de la estructura química.

1. **Acción depresora del S.N.C.** Es común a todo el grupo, guarda relación con el núcleo común del ácido barbitúrico y si este núcleo es destruido su acción depresora se pierde.
2. **Duración del efecto depresor.** Así como el carácter del grupo depende del núcleo, del mismo modo, las diferencias individuales son debidas a las cadenas laterales que pueden haber ocupado uno o todos los lugares antes indicados.



Estas cadenas laterales son responsables de las diferencias individuales en cuanto a metabolismo y por lo tanto determinan las características de distribución, metabolismo y excreción, de donde resulta la duración de la depresión del S.N.C y por ende la dosificación e indicaciones de determinado barbitúrico. Ej: un barbitúrico con las cadenas laterales más cortas y estables, será de acción más prolongada como el fenobarbital. En cambio si el C₅ tiene una cadena relativamente larga no saturada o ramificada y/o el C₂ tiene S en sustitución de O₂ el compuesto será metabólicamente inestable y en consecuencia de acción corta.

Clasificación. Tienen pocas características diferenciales. Siendo su modo

de acción en particular el mismo para todos los miembros del grupo y su clasificación se hace de acuerdo con la duración de su efecto.

- | | | |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|
| 1. De acción prolongada | - Fenobarbital | (Luminal, gardenal) |
| | - Barbital | (Veronal) |
| 2. De acción intermedia | - Amobarbital | (Amytal) |
| | - Butobarbital | |
| 3. De acción corta | - Pentobarbital | (Nembutal) |
| 4. De acción ultracorta | - Tiopental | (Pentotal) |
| | - Tiamilal | (Surital) |

Mecanismo de acción. Los barbitúricos ejercen distintos y variados efectos sobre la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria. Se ha observado que los barbitúricos potencian el aumento de conductancia al ión cloruro inducido por GABA y reducen la despolarización inducida por el aminoácido excitatorio el Glutamato en concentraciones que fluctúan entre 50 a 75 uM. A concentraciones mayores deprimen los potenciales de acción dependientes de Ca^{++} y aumentan la conductancia del ión cloruro en ausencia de GABA (acción GABA mimética).

La acción clínica de los barbitúricos, se traduce en una depresión del S.N.C en especial de las funciones motoras del cerebro y médula espinal precedida por un corto período de excitación particularmente los de acción media y corta. Las fibras sensoriales son menos sensibles que las motoras, por lo que se requieren concentraciones relativamente altas para producir analgesia. En general, se considera que los barbitúricos son mejores hipnóticos que analgésicos. Clínicamente los barbitúricos se utilizan para inducir sedación, hipnosis, como anticonvulsivos y anestésicos de base.

Destino en el organismo. El destino metabólico individual determina si el compuesto es un barbitúrico de acción larga, media o corta. Esta duración parece estar en relación inversa a la unión reversible del barbiturato a la albúmina del plasma y a su solubilidad en las grasas, lo que significa que los compuestos de acción prolongadas son menos absorbidos por las proteínas que los compuestos de acción ultracorta con mayor solubilidad en grasas y proteínas.

Barbitúricos de acción larga. Fenobarbital.

El fenobarbital es el más ampliamente utilizado. Es fácil y completamente reabsorbido desde el intestino, cuando se administra vía intravenosa. En cambio si se administra vía oral el inicio del efecto es lento y la profundidad de la depresión del S.N.C no es tan intensa como la lograda por los compuestos de acción corta. La duración del efecto es prolongada debido a un clearance renal lento, dado que no ocurre ninguna alteración en su molécula y el compuesto en un alto porcentaje se excreta inalterado por los riñones. La excreción de una dosis única puede durar de 7 - 10 días.

Barbitúricos de acción corta y media. Pentobarbital

Son rápidamente absorbidos cuando se administran por cualquier vía. Sus efectos se inician relativamente rápido y su duración es limitada a unas pocas horas. La depresión del S.N.C puede variar desde la sedación ligera a la anestesia profunda de acuerdo a la dosis y vía de administración.

A diferencia de los barbitúricos de acción prolongada estos son metabolizados principalmente en el hígado y son excretados por vía renal ya sea completamente desintegrados o inalterados. Los productos metabólicos varían de acuerdo al barbitúrico individual, pero al parecer un oxidación de la cadena lateral del carbono 5 es el mecanismo más importante de la detoxicación. Estos son menos dependientes del clearance renal de eliminación, a diferencia de los anteriores ya que el término del efecto depende tanto de la biotransformación como de la excreción. Es por ello que cualquier alteración hepática o renal prolongará su efecto.

Barbitúricos de acción ultra corta. Tiopental.

Pueden ser absorbidos desde el estómago; sin embargo, la vía intravenosa es la única indicada para la administración de estos fármacos. Como todos los barbitúricos se distribuyen a través del agua corporal unido a proteínas tisulares y disueltos en las grasas. Sin embargo, su principal característica es la velocidad con la cual logran entrar al cerebro, alcanzando altas concentraciones iniciales. Otros tejidos altamente perfundidos tales como corazón, hígado, riñón y bazo también logran concentraciones elevadas en pocos segundos.

La corta duración de su efecto (10-20 min), no se debe a una rápida

inactivación metabólica sino a una distribución mucho más lenta hacia tejidos menos irrigados tales como la piel, músculo y grasas. Por lo tanto, los factores que regulan la duración y profundidad de la anestesia, especialmente con la administración de tiopental, son: 1. *La cantidad de fármaco inyectado.* 2. *Velocidad de inyección.* 3. *La distribución porcentual de fármaco en tejidos no grasos.* 4. *El grado de asimilación del fármaco por las grasas orgánicas.*

Los dos primeros factores señalados están muy relacionados en el sentido de que una pequeña cantidad de barbitúrico inyectada rápidamente producirá una alta concentración en el plasma y paralelamente una elevada concentración en el cerebro, lo que inducirá una rápida y profunda narcosis. Sin embargo, el fármaco pronto es distribuido hacia los tejidos no grasos del organismo reduciéndose así las concentraciones en el plasma y cerebro lo que trae como consecuencia disminución y pérdida del efecto narcótico.

Por el contrario, un ritmo lento de inyección de una mayor cantidad de fármaco, tendrá el efecto de poder mantener el nivel plasmático necesario para que se distribuya hacia los tejidos. Esto supone que una mayor cantidad del barbitúrico será necesaria para obtener un grado determinado de narcosis y la recuperación dependerá más de la difusión hacia la grasa orgánica, puesto que la concentración en los tejidos no grasos será alta ya al final de la inyección.

Farmacodinamia

Efectos sobre la respiración. Con excepción del gato, los barbitúricos en dosis terapéuticas deprimen ligeramente la respiración, pero no más de lo esperado que la producida por sedación general. En dosis altas deprimen considerablemente el centro respiratorio. Sin embargo, la concentración sanguínea que produce depresión respiratoria es considerablemente menor a la que produce paro cardíaco. Esta acción se debe a que los barbitúricos disminuyen la sensibilidad de los centros bulbares al aumento del CO₂ y a la caída del pH.

En animales en gestación los barbitúricos difunden fácilmente a través de la placenta hacia la circulación fetal inhibiendo los movimientos respiratorios del feto.

Efectos cardiovasculares. A nivel cardiovascular pueden producir caída de la presión sanguínea debido a vasodilatación periférica por depresión del centro vasomotor. Sin embargo, en algunos casos la tensión sanguínea puede elevarse debido a la hipercapnia consecuyente a la depresión respiratoria.

En dosis altas o concentraciones elevadas deprimen el miocardio, con arritmias cardíacas y extrasístoles ventriculares. Por lo tanto, cuando existen alteraciones miocárdicas es inadecuado utilizar un ritmo rápido de inyección, porque se estará sometiendo al corazón a una concentración inicial elevada de droga.

Usos Clínicos. En general los barbitúricos de acción prolongada y media son utilizados por vía oral como anticonvulsivos y como sedantes del SNC. Los de acción corta también pueden ser utilizados como anticonvulsivos y sedantes, pero su principal indicación es la inyección intravenosa como narcótico basal y/o anestésico general.

Los barbitúricos de acción ultracorta no tienen otro uso más que como anestésico general para la administración IV.

Toxicidad. Las principales acciones tóxicas son: depresión aguda del SNC con colapso respiratorio debido a una sobredosis temporal o permanente. El tratamiento consiste en respiración artificial si el corazón aún late y el uso de analépticos para estimular el centro respiratorio y vasomotor de la médula.

Barbitúricos de Acción ultra corta

Tiopental (Pentotal). Es un barbiturato que contiene azufre en su estructura y excepto por esto es químicamente similar al pentobarbital. La administración endovenosa produce anestesia en 30 a 40 segundos; sin embargo la recuperación es rápida después de una dosis pequeña, con somnolencia y amnesia retrograda. No tiene acción analgésica, ésta se obtiene indirectamente solo cuando la depresión es profunda y se logra el estado de inconciencia. La recuperación de la anestesia se produce por redistribución del fármaco desde el cerebro a otros órganos y tejidos en aproximadamente 10 minutos.

Deprime el centro vasomotor, disminuyendo la presión arterial. Causa depresión respiratoria, y disminución del rendimiento cardíaco. Puede aumentar el reflejo laríngeo, dando origen a laríngeo-espasmo si la región es

estimulada.

La dosis a utilizar en perros y gatos es de 25 a 30 mg/kg I.V En gatos en las dosis altas el reflejo corneal retorna a los 10 - 20 minutos. En bovinos se describen dosis de 11 mg /kg (8-17 de rango) y en equinos 10 mg/kg con similar rango y para inducir anestesia antes de colocar traqueo-tubo para mantener con anestésicos por inhalación.

Una vez que se prepara la solución, debe ser utilizada, no guardarse por más de 3 días a temperatura ambiente ó 7 en refrigerador, ya que pierde parte de su actividad.

HIDRATO DE CLORAL

El hidrato de cloral, fue uno de los primeros narcóticos empleados en cirugía veterinaria y a pesar de los avances logrados en el campo de la narcosis, sigue siendo de gran utilidad en la anestesia del caballo, sin embargo, está muy lejos de ser el narcótico ideal.

Es un producto sintético, obtenido por hidratación del cloral a tricloro acetaldehído. La presencia de cloro en su molécula aumenta la acción depresora central, pero también lo hace algo tóxico para el miocardio.

Acciones farmacológicas. Es semejante a los barbitúricos provocando una parálisis descendente del SNC, afectando principalmente los impulsos motores del cerebro y médula espinal, en cambio, las vías sensoriales son afectadas en menor grado. Esta selectividad resulta en una pérdida más precoz y prolongada de la función motora respecto de la sensitiva, con el riesgo de provocar movimientos violentos, tanto en la inducción como al despertar.

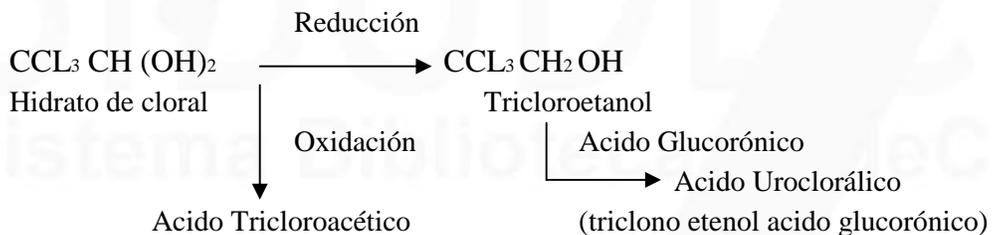
La administración del fármaco produce en los animales y en el hombre, sedación, hipnosis o anestesia general. Según la dosis no produce buena analgesia y posee efectos anticonvulsivantes en la intoxicación por estrocnina, pentilentetrazol, tétanos, eclampsia sin embargo ha sido reemplazado por los barbitúricos.

Cuando se llega a la etapa de anestesia la depresión es tal que los centros bulbares y en particular el respiratorio y el vasomotor están deprimidos, de esto resulta una respiración más lenta y una vasodilatación periférica con descenso de la presión sanguínea.

Sobre el corazón a dosis hipnóticas no se observa depresión cardíaca y se manifestaría solo a dosis altas o en individuos con graves lesiones miocárdicas. El problema cardíaco se puede producir por estimulación vagal, la cual puede ser suprimida por administración de atropina.

Absorción. Se absorbe fácilmente por todas las vías incluyendo el tracto gastrointestinal-vía bucal y rectal. Sin embargo, es irritante gástrico cuando se administra por vía oral.

Destino y excreción. En el organismo la droga sufre la siguiente biotransformación: a) Reducción en todos los tejidos incluyendo el cerebro y sangre, a tricloroetanol, principal responsable de la acción hipnótica, b) Conjugación: el tricloroetanol a su vez es conjugado principalmente en el hígado con ácido glucurónico y en el riñón en pequeña escala, tanto del hidrato de cloral como del tricloroetanol se oxidan formando ácido tricloroacético. El glucoronido y el ácido tricloroacético no son hipnóticos ni tóxicos y son excretados por la orina.



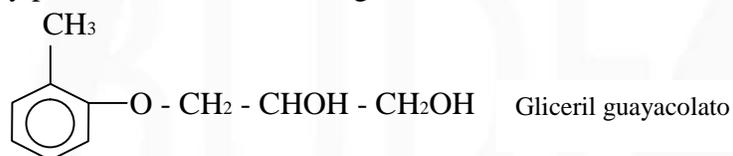
Usos. El hidrato de cloral, se utiliza principalmente en el caballo, como sedante suave o para producir narcosis basal en dosis bajas a medianas (hasta 9 g por 50 kg PV). En cambio las dosis requeridas para narcosis profunda produce depresión acentuada del centro vasomotor con caída de la presión arterial. Además, el centro respiratorio es marcadamente deprimido en dosis medias a altas, pudiendo producir paro respiratorio. *Por su acción sedante se le utiliza en el tratamiento del cólico.*

Como hipnótico, puede administrarse sólo en dosis 6-8 g (50kg) o asociado al sulfato de magnesio y a los barbitúricos. Cuando se administra asociado a sulfato de magnesio, se utiliza en una proporción de 2: 1 (12% hidrato de cloral + 6% sulfato de magnesio).

Toxicidad. La anestesia con hidrato de cloral tiene un margen seguridad muy estrecho y esta desventaja es aún más manifiesta cuando se requiere una acción analgésica más potente. Además, problemas hepáticos, renales o cardíacos aumentan los riesgos de la anestesia.

Junto a lo anterior, el principal peligro de la anestesia con hidrato de cloral, resulta de la fibrilación cardíaca y muerte súbita durante el período de recuperación. Además, atraviesa la barrera placentaria y produce depresión respiratoria en el feto, por lo que su uso en hembras gestantes debe ser muy cuidadoso.

GUAIFENESIN (Gliceril Guayacolato). Conocido inicialmente como descongestionante y antitusígeno desde 1949 se ha utilizado como relajante muscular, y para el derribo farmacológico en el caballo.



Acciones farmacológicas. Es un relajante muscular de acción en el SNC del grupo mianensina con efectos sedantes y levemente analgésicos. El guaifenesin bloquea la transmisión del impulso nervioso en las neuronas que conectan la médula espinal y el tallo cerebral. Tiene una configuración química muy similar a la mefenesina (ambos son alfa gliceril ésteres). Aunque produce relajación de la musculatura esquelética no afecta la funcionalidad del diafragma. Sin embargo, la relajación de la musculatura laríngea y faríngea es suficiente para facilitar la entubación. Sueño y analgesia resultan de la actividad del guaifenesin sobre el SNC además potencia la acción depresora de otros agentes preanestésicos.

La duración de la acción anestésica fluctúan entre 10 a 20 minutos. Tiene un

amplio margen de seguridad y la dosis tóxica es 3 veces superior a la dosis terapéutica.

La frecuencia respiratoria puede aumentar al principio de la anestesia, aunque el volumen inspiratorio puede disminuir el volumen minuto no cambia. Al inicio de la relajación se puede observar una ligera caída de la presión arterial aunque la frecuencia cardíaca no cambia.

No altera la funcionalidad del hígado ni del riñón. Incrementa ligeramente la actividad gastrointestinal. Se excreta principalmente en la orina después de su conjugación con ácido glucurónico en el hígado. No atraviesa la barrera placentaria.

Al igual que los otros miembros del grupo, el guifenesin, tiene tendencia a producir hemólisis, y hemoglobinuria si se administra en altas concentraciones (solución al 15%). Esta reacción no se observa cuando se administra en una solución al 5% de glucosa.

Usos: Guaifesin no es un anestésico propiamente tal por lo que debe ser administrado con otros depresores del SNC para producir anestesia

La dosis intravenosa para el empleo de guifenesina al 5% en el caballo 2.2 ml/kg (110 mg/kg)

PROPOFOL.

Es un derivado alquilfenólico de baja solubilidad en agua por lo que se suspende en una solución de aceite de soya, fosfolípidos purificados y lecitina de huevo (1% p/v) con esto se logra una emulsión fina que se aplica por vía intravenosa.

El propofol incluido en su vehículo se puede diluir para lograr un mayor volumen de aplicación, utilizando una solución de glucosa se administra por venoclisis continua o por infusión.

Mecanismo de acción: Propofol induce la depresión del SNC mediante el aumento de los efectos inhibitorios del neurotransmisor GABA, disminuyendo la actividad metabólica del cerebro. También disminuye la

presión intracraneal y la presión de perfusión del cerebro.

Farmacocinética: la principal vía de administración es la intravenosa y se puede aplicar como bolus o bien mediante infusión continua por venoclisis o bomba de infusión.

Las características farmacocinéticas del propofol en perros se ajustan a un modelo abierto de dos compartimentos. El rápido inicio de su acción se debe a la rápida captación del fármaco por el cerebro. El tiempo medio que tarda en establecerse el equilibrio sangre/cerebro es de 2,9 minutos en el hombre. Asimismo, la corta duración de su efecto y la suave recuperación de la anestesia resultan de la rápida redistribución desde el cerebro hacia el resto de los tejidos y a la eficiente eliminación desde el plasma por el metabolismo. Se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y eritrocitos y puede ser desplazado por otros medicamentos.

Propofol tiene un amplio volumen de distribución producto de sus características de alta lipofilidad. Es metabolizado a nivel hepático principalmente por conjugación con ácido glucurónico y sulfatos. La principal ruta de eliminación es la orina aunque una fracción menor se elimina por las heces.

Acciones farmacológicas. La inducción anestésica con propofol causa una reducción significativa de la presión sanguínea por disminución de la resistencia vascular periférica.

Uso clínico: Generalmente la inducción de la anestesia con propofol es rápida, sin forcejeo de duración ultra corta. Produce una anestesia de 10 a 30 minutos luego de la inyección intravenosa de una dosis única que varía entre 4 a 8 mg/Kg. Mientras que en animales premeditados con sedantes la dosis es de 2 a 4 mg/kg.

También puede ser utilizado para suplementar la anestesia inhalatoria en procedimientos quirúrgicos prolongados, por lo que la infusión continua a dosis de 0,15 a 0,4 mg·min/kg de este fármaco es una técnica anestésica aceptable. Propofol carece de propiedades analgésicas pero disminuye las dosis de opioides cuando se usan en combinación.

ANESTESIA DISOCIATIVA. El término de *anestesia disociativa* se utiliza para describir un estado anestésico inducido por fármacos que interrumpen la transmisión ascendente desde la parte inconsciente a la parte consciente del cerebro más que por depresión generalizada del SNC. Existen evidencias electroencefalográficas que demuestran que se produce la *disociación entre el tálamo y el sistema límbico*. La anestesia disociativa se caracteriza por un *estado cataléptico* en el cual los ojos permanecen abiertos con un ligero nistagmo, un grado variable de hipertonus y movimientos musculares de carácter reflejo. Aunque la *analgesia es intensa esta es de corta duración*.

Derivados de la fenilciclohexanona. Entre los fármacos más característicos que producen este tipo de anestesia se describen: **fenciclidina, ketamina y tiletamina** los que se utilizan para *sujeción, inmovilización y anestesia general en animales*.

Ketamina. Es un anestésico de corta duración, derivado de la fenilciclohexanona, la que a diferencia de los demás anestésicos generales, se caracteriza por producir una **anestesia disociativa**, con **amnesia** y **analgesia** muy potentes, con escasa relajación muscular y sin pérdida de la conciencia.

En animales, su administración intravenosa, provoca una anestesia general de corta duración (5-10 minutos) con una latencia de 60 segundos y una rápida recuperación. Su corta acción se debe en parte a que es redistribuida desde el cerebro hacia otros tejidos, pero principalmente se atribuye a que es rápidamente metabolizada por el hígado.

Absorción, metabolismo y excreción. Es poco irritante de los tejidos por lo que puede administrarse por vía intramuscular, sin embargo, la vía intravenosa es la principal ruta de administración. Una vez inyectada se distribuye hacia los diferentes órganos, en especial cerebro, hígado, bazo, riñón, corazón y pulmón, finalmente se redistribuye hacia el tejido muscular y las grasas corporales.

Se une en grado variable a las proteínas del plasma la cual no supera al 50% en la mayoría de las especies. Así por ejemplo en el caballo, perro y gato se

ha descrito un 50% de unión a proteínas, lo que es de significancia clínica en estas especies ya que tienen una baja concentración de proteínas del plasma.

Ketamina experimenta un extenso metabolismo hepático en el perro, el caballo y el humano. En cambio en el gato el metabolismo es muy bajo y la mayoría de la ketamina inyectada se elimina sin cambios en la orina. Su biotransformación se realiza por desmetilación e hidroxilación del anillo ciclohexanona. Sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Clínicamente, animales con alteraciones hepáticas no metabolizan la ketamina tan rápidamente como los normales. También los animales con alteraciones renales tienen un tiempo de sueño prolongado porque eliminan más lentamente el fármaco.

La rápida recuperación luego de la administración de ketamina se debe a la redistribución del fármaco desde el SNC hacia el resto de los tejidos del organismo principalmente grasa corporal, pulmones, hígado y riñones..

Farmacodinamia. El sitio primario de la acción de la ketamina en el SNC parece ser la proyección del *sistema tálamo neocortical*. Deprime selectivamente la función neuronal del *eje neocorticalámico* y el *núcleo central del tálamo* mientras que estimula parte del sistema límbico incluido el hipocampo. Evidencias también indican que la ketamina deprime células nociceptivas en la formación reticular medular medial y disminuye la actividad de las láminas I y IV del asta dorsal de la médula espinal en felinos.

La intensa analgesia producida por ketamina ocurre a dosis subanestésicas elevando el umbral del dolor que se correlacionan con niveles plasmáticos de 0.1 mg/ml o mayor. El grado de analgesia parece ser mayor para el dolor somático que para el visceral. Ketamina, si se administra sola, no es adecuada para aliviar el dolor visceral asociado con procedimientos abdominales o torácicos.

Mecanismos de acción: Los mecanismos propuestos responsables del efecto analgésico de la ketamina incluyen:

- *Bloqueo del tracto espinoreticular*
- *Depresión del núcleo de la formación reticular medular medial*
- *Supresión de la lámina de la médula espinal*
- *Interacción con receptores opioides en el SNC y médula espinal*

- *Antagonismo de los receptores de NMDA.*

Acciones farmacológicas. Produce buena anestesia con marcada analgesia, sin embargo, no produce relajación muscular, pudiendo existir por el contrario un aumento del tono muscular, e incluso inducir convulsiones.

El estado de inconsciencia producida por ketamina difiere de la de los anestésicos clásicos, en el sentido de que los ojos permanecen abiertos y los reflejos de deglución y el tusígeno están presentes, acompañados de un tono muscular normal o aumentado. Por lo tanto el método usual de determinar la profundidad de la anestesia mediante la pérdida de reflejos cuando se administra ketamina no es de utilidad.

Ocasionalmente, se puede presentar un aumento de la salivación, sin embargo, en la mayoría de los casos no constituye inconveniente ya que el reflejo de deglución está presente y además puede ser controlada mediante la administración de atropina. No obstante, el reflejo de deglución puede estar disminuido debido a que algunas especies anestesiada con ketamina pueden ser entubadas.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: La modificación de la actividad cardiovascular producida por la ketamina se caracteriza por una acción indirecta. Los efectos observados se atribuyen a:

- Efectos simpáicomiméticos en el SNC
- Inhibición de la captación neuronal de catecolaminas en los terminales simpáticos
- Acción vasodilatadora directa de la musculatura lisa vascular
- Efecto inotrópico sobre el miocardio

En perros y gatos anestesiados con ketamina se observa aumento de la presión sanguínea, la frecuencia y el gasto cardíaco mientras que la resistencia vascular periférica no cambia.

Efectos sobre el sistema respiratorio: Ketamina difiere de los demás anestésicos en que no deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia. El tono muscular se mantiene e incluso aumenta, por lo tanto, la oxigenación arterial y la capacidad funcional residual se mantienen bien durante la anestesia con ketamina. En perros anestesiados con ketamina la frecuencia respiratoria y el volumen minuto disminuyen inicialmente pero retornan al nivel basal en 15

minutos. La apnea transitoria producida por ketamina parece ser dosis dependiente.

Ketamina a menudo causa salivación y secreción de mucus del tracto respiratorio que son controlados fácilmente por la administración de un anticolinérgico. Los reflejos laringeos y faringeos se mantienen

Usos Clínicos. Ketamina se ha utilizado sola o asociada, como anestésico en una amplia variedad de especies de reptiles, aves y mamíferos. Es de uso común en gatos, perros, caballos, bovinos, ovinos, caprinos y cerdos.

La dosis varía en el rango de 10-40 mg/kg, dependiendo de la especie, edad y profundidad de anestesia requerida. Es por ello que un incremento en la dosis produce un aumento en la duración más que en la intensidad de sus efectos.

En los rumiantes, se destaca sus ventajas de mantener los reflejos de la deglución y la eructación. En estas especies la inducción se logra con una dosis de 2 mg/kg y posteriormente es mantenida por infusión intravenosa de una solución al 5% de 2 mg/ml, a una velocidad de 4 mL/min.

Contraindicaciones: Ketamina aumenta el flujo sanguíneo al cerebro, el consumo de oxígeno cerebral y la presión intracraneala, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con traumatismo encéfalo craneano o tumores intracraneales.

Debido a que aumenta el consumo de oxígeno del corazón no se recomienda utilizarla en pacientes con insuficiencia coronaria.



Capítulo 18

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ANALEPTICOS

Generalmente se ha definido a los analépticos, como fármacos capaces de restablecer las funciones medulares deprimidas, particularmente la respiratoria además de las funciones cerebrales tales como la conciencia. Los analépticos deben ser capaces de estimular el SNC tanto en condiciones normales, como en estados depresivos, especialmente aquellos producidos por acción de fármacos.

Existen diversos factores que limitan el uso de los analépticos y que hacen que su aplicación clínica sea muy baja. En primer lugar se señala que son estimulantes no específicos del SNC, capaces de causar convulsiones en dosis peligrosamente cercanas a aquellas que producen estimulación respiratoria. En segundo lugar, estos fármacos han sido utilizados en situaciones de depresión del SNC debidas o asociadas con hipoxia y bajo estas circunstancias la estimulación del SNC puede producir un aumento de la actividad muscular favoreciendo aún más la deuda de oxígeno existente.

En tercer lugar, los analépticos, generalmente no han sido eficaces en revertir las depresiones profundas del SNC.

Principales usos clínicos

- a) Estimulantes en depresiones producidas por drogas
- b) Estimulante respiratorio
 - Depresión respiratoria post-anestesia
 - Sobredosis aguda de fármacos sedantes
 - Resuscitación de recién nacidos
 - Depresión respiratoria producida por narcóticos, especialmente en la neuroleptoanalgesia.
 - Inducir suspiro farmacológico en cuadros de hipoventilación
 - Diagnóstico diferencial de la apnea post-anestésica de la hipoventilación severa.
 - Insuficiencia respiratoria crónica
 - Shock hipovolémico

Los fármacos que estimulan el SNC pueden actuar ya sea bloqueando neuronas inhibitorias o estimulando sinapsis activantes. De acuerdo a estas características se pueden clasificar en:

- a) Fármacos que bloquean sinapsis inhibitorias
Estricnina - Picrotoxina
- b) Fármacos de acción estimulante general del SNC
Pentametilentetrazol (Cardiazol®) - Niquetamida (Coramina®)
Bemegrída - Doxapram
Xantinas: *Cafeína, Teofilina y Teobromina.*

a) Fármacos que bloquean sinapsis inhibitorias

Estricnina. Es un alcaloide extraído de la nuez vómica (*Strychnus nux vómica*) plantaoriginaria de la India. Su acción farmacológica consiste en el bloqueo selectivo de neuronas inhibitorias post-sinápticas de la médula espinal, aumentando especialmente la excitabilidad de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal.

Mecanismo de Acción: La estricnina reduce la hiperpolarización que producen las fibras aferentes inhibitorias. Esta acción es el resultado del antagonismo competitivo con la glicina neurotransmisor inhibitorio del SNC cuya interacción con su receptor activa un canal de cloro produciendo hiperpolarización de la célula nerviosa.

Produce excitación de todas las porciones del SNC, actuando como un poderoso convulsivante las cuales tienen un modelo característico. El bloqueo que produce incluye la inhibición recíproca de músculos antagonistas, por lo que el modelo de las convulsiones está determinado por los músculos más poderosos que actúan en la articulación. La convulsión se caracteriza por extensión tónica del cuerpo y de todos los miembros.

Bajo la acción de la estricnina un único estímulo que puede ser auditivo, visual, táctil, etc., aunque muy débil pone en acción un número excesivamente grande de neuronas motoras y desencadenar las convulsiones.

Destino en el organismo. Se absorbe muy bien por vía oral así como por las

diversas vías parentales. Es rápidamente destruida por la enzima de los microsomas del hígado aproximadamente el 20 % se excreta sin modificación en la orina.

Usos. En la actualidad no tiene una aplicación terapéutica, aunque es conocida por a su alta toxicidad.

Toxicidad. Es un fármaco de interés toxicológico, debido a la intoxicación intencional o inadvertida. En el país, se le ha utilizado en campañas de control de perros vagos.

Sus efectos estimulantes pueden ser antagonizados por la administración de barbitúricos o alternativamente es posible utilizar derivados benzodiazepínicos.

b) Fármacos de acción estimulante general del SNC

Doxapram. Es un estimulante del SNC en el cual el margen entre la dosis que produce estimulación de la respiración y las que ocasionan convulsiones es aparentemente más amplio, lo que indica que este fármaco presenta un acción más selectiva sobre el centro respiratorio del tallo cerebral, que lo diferencian de los demás estimulantes del SNC.

Los efectos estimulantes respiratorios del doxapram están relacionados con una acción directa a nivel de quimiorreceptores carotídeos y aórticos como también a la estimulación directa del centro respiratorio del bulbo.

El principal efecto sobre la respiración es el aumento de la frecuencia y del volumen respiratorio. La estimulación de otras áreas del SNC se produce solo cuando se administra en dosis altas. Las dosis convulsivas son 70-75 veces más alta que las que producen estimulación respiratoria.

En la evaluación de doxapram con varios agentes analépticos, fue superior a todas las combinaciones evaluadas: el volumen minuto respiratorio fue incrementado en un 200% dentro de un minuto después de la administración de doxapram en el perro. El mejoramiento en la ventilación se refleja por los cambios observados en el estado ácido-base como también en la tensión parcial de O₂ en la sangre arterial.

En perros anestesiados con fenobarbital, la administración de doxapram en dosis de 1 mg/kg, produjo los siguientes efectos:

- a) Un inmediato y marcado aumento de la amplitud y frecuencia respiratoria.
- b) Aumento de la presión arterial media con una ligera y breve disminución de la presión venosa.
- c) Aumento del tono y la motilidad de la vejiga urinaria.
- d) Un breve aumento del flujo urinario.

La respuesta presora del doxapram ocurre rápidamente y en forma paralela a la estimulación respiratoria, esta respuesta al parecer, es mediada a través de la estimulación del sistema nervioso simpático.

También, se ha observado un prolongado y notorio incremento del flujo urinario en perros que han recibido una prolongada estimulación respiratoria con doxapram mediante dosis repetidas.

Usos clínicos y dosis.. Está indicado en la reversión de la depresión respiratoria de origen central debida a barbitúricos y otros depresores del SNC.

ESPECIE	DOSIS	USO CLINICO
1) Perro y gato	1-3 mg/kg	Depresión barbitúrica
2) Perro y gato	1 mg/kg	Depresión debida a anestésicos por inhalación
3) Caballo	0,5 mg/kg	Depresión por hidrato de cloral y/o barbitúricos
4) Caballo	0,4 mg/kg	Depresión debida a anestésicos de inhalación.

La dosis de Doxapram pueden ser repetidas cada 15-20 minutos para lograr el efecto deseado. Aunque la segunda dosis no es tan efectiva como la primera.

Bemegrída. De estructura química semejante a los barbitúricos. Es un estimulante del SNC y es un antagonista específico del grupo de los barbitúricos. Grandes dosis de 15-30 mg/kg producen temblores musculares y convulsiones, que ocurren más frecuentemente en el gato que en el perro.

La administración i.v de 11mg/kg en ovejas profundamente anestesiadas con

pentobarbital, restablece inmediatamente la conciencia. Al igual que en el gato, la depresión por barbitúricos es revertida y la respiración y circulación se mejora pero la conciencia no se restablece aún con niveles de dosis que producen convulsiones. En animales que sufren una depresión por barbitúricos y shock hemorrágico, la droga tiene un gran efecto en revertir la hipotensión y depresión respiratoria.

XANTINAS : Cafeína, Teofilina, Teobromina. Son alcaloides derivados de la purinas estrechamente relacionados entre sí, que se caracterizan por ser fármacos estimulantes suaves del SNC, con propiedades diuréticas, relajantes de la musculatura lisa bronquial y estimulantes del músculo cardíaco.

La cafeína, es un alcaloide presente en el té y el café, que es fácilmente absorbida desde el estómago. En el organismo es parcialmente oxidada y desmetilada, excretándose a través de la orina como ácido metilúrico o metilxantina. Sin embargo, cerca del 10% de la droga es excretada bajo su forma activa.

Teobromina y Teofilina, son xantinas metiladas con acciones y propiedades similares a la cafeína.

Mecanismo de acción: Son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa, enzima que degrada al AMPc luego de la activación de la síntesis por la adenilciclase.

Estos fármacos, estimulan el SNC desde la corteza hacia abajo, con aumento de los efectos motores y los reflejos condicionados, por acción sobre áreas motoras del cerebro disminuyen la fatiga y aumentan el trabajo muscular.

Los centros vasomotor, respiratorio y vagal, son estimulados, por lo que en algunos casos también se les utiliza como estimulantes respiratorios. Solo a dosis muy altas producen convulsiones similares a las observadas en la intoxicación por estrocnina.

Sobre el músculo cardíaco, producen aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción del miocardio, sin embargo, al mismo tiempo el corazón es deprimido por estimulación del centro vagal. Aunque el centro vasomotor es estimulado, el efecto vasoconstrictor es contrarrestado por su acción

vasodilatadora de los vasos sanguíneos. En el músculo liso bronquial produce relajación.

Aumentan el flujo sanguíneo cerebral y renal, produciendo en este último un aumento de la diuresis. Este aumento del flujo sanguíneo renal, es producido por su acción sobre el corazón y los vasos sanguíneos ya sea en forma directa o a través de la estimulación de los centros medulares. Además poseen un efecto depresor de la reabsorción tubular de agua.

Por otra parte, se ha comprobado que las xantinas incrementan la formación de protrombina a nivel del hígado, teniendo una acción semejante a la vitamina K.

Usos Clínicos. Estos fármacos generalmente se utilizan como diuréticos especialmente Teofilina y Teobromina. Por su parte cafeína sola, o como citrato con benzoato de sodio, se utiliza como estimulante respiratorio, además de estimulante general del SNC.

Dosis

- Caballos 1-4 gr
- Perros 50-250 mg
- Ovejas y Cerdos 0.3 - 1.5 gr
- Bovinos 1-4 gr

TEOFILINA

Se utiliza asociada a un diurético mercurial y con etilendiamina, para formar la Aminofilina que tiene utilidad terapéutica en el enfisema alveolar crónico del caballo. También se le utiliza en congestión, después de una descompensación cardíaca en perros.

Dosis

- Caballos 2-5 gr
- Perro 50-100 mg 3 o 4 veces al día por 2-3 semanas

Capítulo 19

DEPRESORES SELECTIVOS DEL S.N.C

FÁRMACOS TRANQUILIZANTES

Con el nombre de fármacos tranquilizantes o atarácicos se designan a aquellos fármacos que poseen un efecto calmante de la hiperexcitabilidad nerviosa, sin alteración de la conciencia. Se denominan depresores selectivos del S.N.C., porque actúan a nivel **subcortical**, especialmente sobre el hipotálamo, sistema activador mesodiencefalo y sistema límbico, sin actuar en forma preponderante sobre la corteza cerebral.

1. Neurolépticos o tranquilizantes mayores

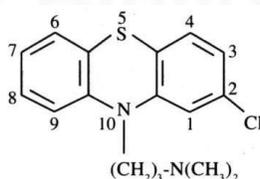
- a) Fenotiazinas y análogos
- b) Butirofenonas.
- c) Alcaloides de la Rauwolfia.

2. Tranquilizantes menores o ansiolíticos

- a) Benzodiazepinas.

NEUROLEPTICOS O TRANQUILIZANTES MAYORES

Fenotiazinas. La fenotiazina es un núcleo heterocíclico que resulta de la unión de dos anillos de benceno a través de un puente de nitrógeno y otro de azufre.



Clorpromazina.

Sus derivados son de origen sintético, corresponden a un grupo farmacológico muy amplio con acciones antihistamínicas, antiespasmódicas, hipotensoras y tranquilizantes mayores. Entre los fármacos más característicos del grupo se encuentran: Clorpromazina, Promazina, Propionilpromazina, Acetilpromazina.

Acciones farmacológicas. Las acciones farmacológicas de las fenotiazinas son múltiples, siendo el fármaco más conocido y mejor estudiado la Clorpromazina, que se toma como standard.

S.N.C.

- 1. Acción tranquilizante neuroléptica.** En los animales producen un estado quietud, con disminución de la actividad motora espontánea e inhibición de las respuestas condicionadas sin afectar las no condicionadas.
- 2. Facilitación de la acción de fármacos depresores centrales.** En los animales los tranquilizantes fenotiazínicos aumentan los efectos de los anestésicos generales y de los barbitúricos; en cuanto a duración e intensidad de la narcosis con disminución de la dosis necesaria para producir anestesia hasta un 50%.

Aunque no son analgésicos de por sí, son capaces de aumentar dicho efecto para fármacos que si la producen como la morfina, meperidina, ácido acetilsalicílico, etc. La analgesia producida por estos fármacos es más potente, de mayor duración y se alcanza con dosis que por sí solas no son efectivas. Al calmar la aprensión y ansiedad, facilitan la acción analgésica, tranquilizando al paciente, además de disminuir la respuesta al dolor.

Modo de acción. Ejercen una acción depresora selectiva del S.N.C. especialmente deprimen el sistema activador ascendente reticular, el hipotálamo y posiblemente el sistema límbico.

Mecanismo de acción. Ejercen un efecto bloqueador de receptores dopaminérgicos centrales dando origen a la acción depresora del SNC. Su afinidad máxima se expresa sobre los receptores D₂, D₃ y D₄. Sin embargo, su eficacia clínica se correlaciona mejor con su capacidad de bloquear los receptores D₂ en el sistema mesolímbico del cerebro. Algunos bloquean también otros receptores de monoaminas tales como los receptores alfa adrenérgicos, receptores de histamina y de serotonina. Los receptores D₂ inhiben la adenilciclasa.

Acción neuroléptica. Acción bloqueante adrenérgica o simpaticolítica

produciendo descenso de la presión arterial. Además, poseen acción bloqueadora de receptores colinérgicos.

Acciones cardiovasculares. Producen una taquicardia secundaria a la caída de la presión arterial y en dosis más elevada se observa bradicardia. El efecto bloqueador adrenérgico evita la vasoconstricción refleja que se presenta durante el shock y que tiende a mantener la presión arterial a expensas de la disminución de la irrigación de los órganos vitales, con anoxia tisular, shock irreversible, que puede desencadenar la muerte.

Tracto gastrointestinal. Poseen efecto antiemético por acción depresora de la zona desencadenante quimiorreceptora, mediada por bloqueo de receptores a dopamina. Por sus acciones anticolinérgicas, producen sequedad de la boca, visión borrosa, dificultad en la micción y constipación.

Acción sobre el centro termorregulador. Los derivados de fenotiazina deprimen el centro termorregulador, provocando descenso de la temperatura corporal en los animales y en el hombre, produciendo vasodilatación periférica. Además, manifiestan una acción antipirética, por lo que es útil en hipertermias por golpe de calor o por la acción de ciertos anestésicos.

Efectos endocrinos: Deprimen el hipotálamo e inhiben la secreción de factores liberadores de gonadotrofinas que normalmente estimulan la hipófisis anterior. Esto produce: disminución de la liberación de ACTH, disminución de la liberación de gonadotrofinas bloqueando la ovulación y alterando el ciclo estral. También disminuyen la liberación de GH. En cambio estimulan la secreción de prolactina.

Farmacocinética. Se absorben fácilmente cuando se administra por vía bucal, rectal y parenteral, las concentraciones sanguíneas se alcanzan 5 - 10 min después de su administración intramuscular y 30 - 60 min después de la administración oral.

Distribución. Una vez absorbidos pasan a la sangre y se distribuyen a todos los tejidos concentrándose principalmente en el pulmón, hígado y cerebro.

Biotransformación. Sufren procesos de oxidación y los metabolitos posteriormente son conjugados con ácido glucurónico en el hígado. Son excretados por la orina y en parte por la bilis a través de las heces.

Efectos colaterales.

Trastornos nerviosos. Somnolencia, reacciones extrapiramidales (parkinsonismo), ataques convulsivos en individuos epilépticos o no epilépticos.

Cardiovasculares. Hipotensión.

Gastrointestinales. Anorexia, sequedad de la boca, constipación

Hepáticas. Ictericia, se debe generalmente a obstrucción biliar intrahepática sin alterar la función del hígado.

Hemáticas. Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitocis y anemia.

Contraindicaciones

No se deben utilizar en casos de depresión del S.N.C., en individuos con afecciones cardíacas y vasculares en que es peligroso un descenso brusco de la presión arterial. Afecciones hepáticas - graves.

Dosis.

Acepromazina:

- Equinos, bovinos, ovinos y cerdos 0,05-0,1 mg/kg. i.m. o i.v. lento.
- Caninos y felinos: 0,05-0,25 mg/kg. i.m o iv lento, 1-3 mg/kg. Oral.

BUTIROFENONAS: Haloperidol - Droperidol - Azaperona

Son compuestos sintéticos cuya estructura fundamental consiste en una cadena de dos átomos de C unido a un grupo cetónico el que a su vez está unido a dos anillos bencénicos. Entre los fármacos principales tenemos: haloperidol - droperidol - azaperona

Farmacocinética. Se absorben rápidamente por todas las vías (oral y parenteral). La concentración plasmática máxima se alcanzan entre 2-6 horas después de la ingestión y se mantiene durante 72 horas para ir descendiendo lentamente.

Se distribuyen por todos los órganos especialmente; hígado, pulmón, riñón y cerebro.

No se metabolizan mayormente en el organismo y se excretan por la bilis hacia el intestino y principalmente por el riñón.

Acciones farmacológicas. Las butirofenonas son tranquilizantes mayores de gran actividad. Actúan bloqueando los receptores de dopamina en el SNC.

S.N.C.

a) *Acción depresora selectiva semejante a las fenotiazinas*

b) *Acción facilitadora de los depresores centrales*

Tienen la propiedad de aumentar la acción de los anestésicos generales.

Son analgésicos débiles y aumenta la analgesia producida por metadona, morfina, fentanil, etc.

c) *Efectos antieméticos.*

S.N.A. También presenta una acción bloqueante adrenérgica alfa o simpaticolítica, siendo menos potentes que las fenotiazinas; también poseen una acción parasimpaticolítica y depresora del centro termoregulador. Por sus acciones autonómicas, junto a las nerviosas somáticas y las psíquicas deben clasificarse las butirofenonas dentro de los fármacos neurolépticos.

Tracto gastrointestinal Poseen acción antiemética teniendo una acción mucho más potente.

Contraindicaciones. No han de utilizarse en los estados psíquicos depresivos y en la enfermedad de Parkinson.

FÁRMACOS TRANQUILIZANTES MENORES - ANSIOLITICOS

Benzodiazepinas: *Clordiazepóxido* (Antal), *Diazepam* (Valium), *Flunitrazepam* (Rohypnol). Son calmantes psíquicos que no dan lugar a un síndrome neurológico si no más bien a cierta sedación, por lo que se le considera como tranquilosedantes y también como ansiolíticos, pueden aliviar especialmente los estados de ansiedad.

Mecanismo de acción: Las benzodiazepinas se unen a sitios receptores de alta afinidad de la membrana celular adyacentes al receptor de GABA. La activación del receptor de GABA gatilla la apertura de un canal de cloruro. El ingreso de iones cloruro causa una hiperpolarización que modifica el

potencial postsináptico aumentando el umbral de descarga y se inhibe de este modo la formación del potencial de acción.

Las benzodiazepinas al unirse a su receptor aumentan la afinidad de los receptores de GABA por el neurotransmisor resultando en una apertura mas frecuente de los canales de cloro. Esto resulta en un aumento de la hiperpolarización y la posterior inhibición de la descarga neuronal.

Los receptores de benzodiazepinas se encuentran sólo en el SNC y su ubicación es paralela a las neuronas GABAérgicas. Las benzodiazepinas y el GABA se aumentan mutuamente la afinidad por sus sitios de unión sin modificar el número total de sitios.

Acciones farmacológicas.

Reducción de la ansiedad.

Acciones sedantes - hipnóticas.

Anticonvulsivantes.

Relajantes musculares.

Acción tranquilizante, además de deprimir los reflejos condicionados también suprimen los no condicionados. Son potentes relajantes musculares produciendo flacidez y pérdida del reflejo de enderezamiento. Como anticonvulsivante y relajante muscular el Diazepam es más potente que el Clordiazepóxido, siendo el Flunitrazepam el más potente de todos. A diferencia de las fenotiazinas y la reserpina, estos fármacos contrarrestan los efectos anticonvulsivantes de la estricnina y otros que condicionan convulsiones en dosis tóxicas, tales como la Picrotóxina y el Pentametilentetrazol.

Diazepam. Es un derivado benzodiazepínico, clasificado dentro del grupo de medicamentos ansiolíticos o tranquilizantes menores conocidos también como atarácicos cuya principal función es producir sedación y aliviar los estados de excitación y ansiedad.

Su acción farmacológica la ejerce sobre el sistema límbico, inhibiéndolo incluso a dosis bajas, actúa también sobre el sistema reticular activador, produciendo sueño de rápida inducción y muy semejante al normal, del cual se puede despertar con órdenes verbales o estímulos algógenos.

Presenta diversas características relevantes entre las que se destacan una leve

depresión respiratoria y cardiovascular, observándose bradicardia e hipotensión sólo a dosis altas.

En cuanto a su utilidad clínica se destaca su uso como ansiolítico en perros y gatos. También se emplea como anticonvulsivo en estados de epilepsia, solo o asociado con fenobarbital o fenilhidantoína. Además, contrarresta los estados convulsivos producidos por fármacos tales como estricnina, picrotoxina, pentilentetrazol. Previene además, los estados convulsivos desencadenados por la administración de Ketamina. También se le ha utilizado como sedante e hipnótico en animales salvajes. Otro uso que se le ha dado es la premedicación anestésica asociado a barbitúricos en animales menores y en la neuroleptoanalgesia.

Flunitrazepam. Se caracteriza porque presenta un efecto ansiolítico, hipnoinductor y miorelajante superior al Diazepam. Efectos que se logran con dosis menores y tiempos más prolongados. Posee además, una mayor capacidad de potenciar los analgésicos, que las demás benzodiazepinas, utilizándose como inductor de anestesia y en la neuroleptoanalgesia en animales menores.

Principales usos de los tranquilizantes

- *Premedicación anestésica*
- *Tranquilización de animales*
- *Tratamiento de conductas anormales (miedo, insubordinación, agresividad)*
- *Tratamiento de vicios*
- *Tratamiento del tétano*
- *Antiemético*
- *Transporte de animales (antistress)*



Capítulo 20

FÁRMACOS ANALGESICOS

Dolor: Se define como un síndrome psiconeurosomático de carácter complejo cuyo hecho fundamental es una sensación desagradable y penosa que se origina en los receptores periféricos del dolor (terminaciones nerviosas libres) como una respuesta a estímulos algógenos o bien se origina a partir de cualquier nivel del SNC (médula, bulbo, mesencéfalo, tálamo).

El acto de sentir dolor comienza por lo general, por la despolarización del receptor periférico que puede ser producida por estímulos algógenos de diversos tipos (físico, químico, etc.) continúa en la transmisión de la señal aferente (vías específicas e inespecíficas) a los centros de la médula y del tálamo-corteza y se aferenta en dos planos diferentes: El psíquico y el periférico (motor), este último está asociado a manifestaciones adrenérgicas/colinérgicas, constituyendo en conjunto un cuadro de stress, con una respuesta somática y psíquica frente al dolor.

Las neuronas que componen la vía del dolor son:

1. *Neurona Periférica.* Desde el receptor periférico hasta el ganglio espinal.
2. *Neurona Medular.* Cuyo axón está en la sustancia gris, la atraviesa oblicuamente y constituye el haz espinotalámico.
3. *Neurona Talámica.* Corresponde a los núcleos talámicos del dolor.
4. *Neurona Cortical.* La constituyen las células corticales de la primera y segunda área sensoriales de la región postcentral.
5. *Neurona inespecífica.* Perteneciente a la formación reticular mesencefálica. Esta neurona tiene una acción de filtro sobre la cuarta neurona, por lo que sólo las señales aferentes nociceptivas que pasan el filtro reticular se registran en la corteza. Esta neurona inespecífica tiene, por lo tanto, dos vías posibles de actuar: sobre la tercera neurona (talámica) o bien, sobre la cuarta neurona (cortical).

Es importante identificar la causa del dolor para poder actuar terapéuticamente por cuanto la sensación dolorosa puede ser modificada por diversos fármacos que pueden actuar mediante los siguientes mecanismos:

- a) Interrumpiendo la conducción nerviosa de los estímulos dolorosos. Anestésicos locales.
- b) Suprimiendo las respuestas reflejas a estímulos algógenos. Neurolepticos.
- c) Reduciendo la percepción central de los estímulos dolorosos. Analgésicos propiamente tales.
- d) Por depresión general del SNC. Anestesia general.

Los analgésicos, de uso clínico, puede ser clasificadas en dos grupos:

- a) **Analgésicos de acción central**
 - Analgésicos narcóticos
 - Neurolepticos analgésicos
- b) **Analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios.**
 - Derivados de ácidos carboxílicos
 - Derivados enólicos

ANALGESICOS DE ACCION CENTRAL

Analgésicos Narcóticos. Constituyen un grupo de fármacos de estructura química muy diversa que a dosis terapéuticas, mitigan el dolor sin causar depresión general del SNC. El efecto analgésico coexiste con una acción euforizante y son potencialmente adictivos. Son fármacos que actúan elevando el umbral de percepción del dolor e inhiben la reacción psíquica por su efecto sedante.

Características Generales. Como fármacos producen los siguientes efectos generales:

1. *Analgesia y sedación.*
2. *Alivian el dolor somático y visceral.*
3. *Actúan a nivel del SNC especialmente tálamo, sistema reticular activador (SRA) y corteza cerebral.*
4. *Producen Tolerancia y Dependencia.*
5. *Depresión respiratoria.*

Tabla 20-1. Clasificación de los analgésicos narcóticos

Alcaloides naturales del opio	
	- morfina - codeína
Derivados semisintéticos	Derivados sintéticos tipo opiáceo
- heroína	- Petidina o Meperidina (Demerol)
- dehidromorfina (Dilaudid)	- Metadona (Amidona)
- metilhidromorfina (Metodón)	- Propoxifeno (darvon)
- oxomorfona	- Pentazocina (Sosegón)
- levorfanol (Levo-Dromoran)	- Fentanil (Fentanil)
	- Dextromoramida (palfium)

MORFINA. La morfina es el principal alcaloide encontrado en el opio y es el fármaco de origen natural con efecto analgésico más intenso.

Fuente y química de la morfina. La morfina es un alcaloide derivado del opio, principio activo contenido en los frutos del *Papaverum somniferum* y que contiene dos series de alcaloides: una serie fenantrénica y otra serie bencilisoquinolina (Tabla 20-2).

Tabla 20-2. Alcaloides obtenidos del opio

Derivados Fenantrénicos		Derivados Bencilisoquinilícos	
- Morfina	10%	- Papaverina	0,8%
- Codeína	0,7%	- Narcotina	6%
- Tebaina	0,3%	- Narceína	0,3%

Farmacocinética. La absorción por vía oral es irregular. Solo se utiliza esta vía cuando se emplea en preparados antidiarreicos. En su aplicación para combatir el dolor debe prescribirse la administración parenteral. Se excreta principalmente por la orina previa conjugación con ácido glucurónico a nivel del hígado y una pequeña porción es desmetilada a normorfina.

Mecanismo de acción. Los opioides ejercen sus efectos principales a través de la interacción con receptores específicos. En el SNC y el tracto gastrointestinal los opiáceos producen hiperpolarización de las células nerviosas, inhibición de las descargas neuronales e inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores. Morfina actúa a nivel de los receptores μ (μ) ubicados en la sustancia gelatinosa de la médula espinal disminuyendo la liberación de sustancia P, la cual modula la percepción del dolor en la médula espinal. También, parece inhibir la liberación de neurotransmisores excitatorios desde terminales nerviosos que transportan estímulos nociceptivos.

Tabla 20-3: Clasificación y efectos fisiológicos de los receptores opioides

Receptor	Analgesia	Respiración	Conducta	Pupila	Actividad	Agonistas	Antagonista
Mu (μ)	Sí	Depresión	Euforia Excitación	Midriasis	Aumentada	Morfina Meperidina Fentanil Buprenorfina Butorfanol	Naloxona Nalorfina Butorfanol Pentazocina
Kappa (κ)	Sí	Mínima o/sin efecto	Sedación	Midriasis	Mínima	Morfina Meperidina Fentanil Butorfanol Pentazocina Nalbufina	Naloxona

El descubrimiento de receptores morfínicos en el cerebro a través de estudios *in vitro* estimuló la búsqueda de opioides endógenos. Dado que existe una buena correlación entre la distribución de estos receptores y las áreas anatómicas que responden a morfina, se ha asumido que los opioides ejercen su actividad analgésica mediante la estimulación de receptores específicos. Una excelente correlación entre las potencias *in vivo* de los opioides y sus afinidades *in vitro* de unirse a estos receptores soportan tal hipótesis.

Una variedad de receptores endógenos específicos para los narcóticos y los péptidos endógenos han sido identificados y caracterizados

farmacológicamente. Las tres principales clases de receptores opioides en el SNC son designados: mu (μ), kappa (κ) y delta (δ). La interacción de los agonistas opioides con sus receptores sobre las membranas neuronales disminuye la frecuencia de descarga y reducen la excitabilidad de las neuronas.

La activación de los receptores μ y δ produce apertura de canales de K^+ donde promueven la salida del catión y producen hiperpolarización neuronal, proceso mediado por la inhibición de la adenilciclasa. La activación de los receptores κ inhibe la activación de canales de Ca^{++} . Los agonistas μ y δ disminuyen la síntesis neuronal de AMPc mediante el acoplamiento al componente inhibitorio de la adenilciclasa. Tanto la disminución del AMPc como la salida de K^+ bloquean la entrada de Ca^{++} y disminuye la concentración de Ca^{++} intracelular libre.

Morfina, sus congéneres, y los péptidos opioides endógenos producen analgesia supraespinal por acción en los receptores μ estos sitios están localizados primariamente en la materia gris periacueductual, el tálamo medial, y el núcleo del rafe magno.

Los analgésicos narcóticos y opioides endógenos producen analgesia espinal después de la administración intratecal o epidural.

Acciones farmacológicas. Se describe un amplio espectro de acciones farmacológicas depresoras y estimulantes, de origen central y/o perisférico. Las acciones de origen central son: analgesia, sedación y euforia.

La analgesia que produce es relativamente selectiva ya que otros sentidos tales como el tacto, visión, audición etc. no son afectados. Es efectiva incluso en dolores severos de origen visceral y además de suprimir el dolor modifica la reacción psíquica del paciente. En dosis superiores a las analgésicas se observa un efecto excitatorio.

Existen diferencias entre las especies con respecto al efecto de la morfina a nivel del SNC, en el perro se observa sedación en cambio en el gato y en el caballo se observa excitación.

Hipotálamo. Modifican el centro termoregulador produciendo hipotermia, observándose el efecto contrario en el gato. La mayoría de los analgésicos narcóticos inducen liberación de hormona antidiurética desde la hipófisis.

Centro del vómito y zona quimiorreceptora. A dosis moderada se estimula directamente el centro del vómito y la zona quimiorreceptora.

Centro respiratorio. La morfina es un depresor respiratorio, esto se debe en parte a su efecto directo sobre el centro respiratorio del bulbo y por aumento del umbral de los quimiorreceptores en su sensibilidad al CO₂ produciendo una disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen minuto. Atraviesa la barrera placentaria por lo tanto esta depresión respiratoria también se manifiesta en el feto.

Deprimen el *centro de la tos* y algunos derivados como *codeína*, *dextrometorfan*, *dihidrocodeína* presentan este efecto en forma más manifiesta.

Sistema cardiovascular. Produce bradicardia y dilatación coronaria por estimulación del vago. En el perro dosis de 1 mg/kg producen disminución de la resistencia periférica en alrededor de 40-50% con un aumento simultáneo del volumen circulante.

Tracto gastrointestinal. Aumenta el tonus de los esfínteres y disminuye las contracciones propulsivas del intestino lo que se traduce en constipación, ya que estos efectos se encuentran asociados a un aumento en el umbral de excitación del reflejo de defecación. También, contrae el esfínter de Oddi que regula el vaciamiento de la bilis, por lo tanto produce aumento de la presión biliar y por esta razón está contraindicado el uso de analgésicos narcóticos en el tratamiento de cólicos biliares.

Tracto urinario. Produce un aumento del tonus de la vejiga, contrae los esfínteres y aumenta los niveles de ADH lo que provoca retención de orina.

Ojo. En el hombre, el perro y conejo produce miosis efecto que es bloqueado por la Atropina, sin embargo, en el gato y demás especies domésticas produce midriasis.

Efectos indeseables. En dosis analgésicas estos efectos se manifiestan por

náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria y aumento de la presión biliar. En dosis tóxicas, se observa sueño narcótico, respiración estertórea, depresión respiratoria, anoxia con trastornos circulatorios secundarios, hipotermia, retención urinaria y constipación.

Tratamiento. En algunos casos es efectivo el tratamiento mediante el uso de antagonistas tales como: Nalorfina, Aminofenazol y Naloxona se produce el antagonismo cuando la morfina es desplazada desde el receptor. Influye preferentemente sobre la acción depresora de la respiración.

Fentanil. Es un opiáceo sintético, derivado de la serie fenilpiperidina, que posee diversas acciones estimulantes y depresoras del SNC, siendo su efecto más importante la analgesia. La potencia analgésica de este fármaco varía de acuerdo a la especie en la cual se administra, así en el hombre se dice es 80 a 100 veces más potente que la morfina, en tanto que en la rata es 135 veces superior.

Su acción luego de la administración endovenosa, se manifiesta ya a los 2 minutos, produciendo analgesia quirúrgica por un período de 15 a 30 minutos en dosis de 0,04 mg/kg en el perro. Posee una marcada actividad estimulante vagal, que se manifiesta por una bradicardia y aumento de la motilidad gastrointestinal, mientras que sobre la micción no se observan efectos.

Sobre la respiración produce una apnea de aproximadamente 40 segundos de duración; además de un estado de rigidez espástica de los músculos intercostales y abdominales en dosis superiores a la necesarias para producir analgesia.

Se utiliza generalmente asociado a Droperidol u otro neuroleptico, como agente inductor de neuroleptoanalgesia, tanto en perros como en gatos.

Principales usos de los analgesicos narcóticos.

Agentes preanestésicos. Especialmente se utilizan asociados a hipnóticos que poseen una escasa actividad analgésica, con el fin de aumentar la potencia anestésica. Generalmente la morfina y sus derivados tales como etorfina, fentanil y pentazocina se utilizan asociados a tiobarbituricos y otros anestésicos de corta duración.

Neuroleptoanalgesia. La asociación de un analgésico narcótico, especialmente fentanil, con un neuroléptico derivado de la butirofenonas, el droperidol, ha originado una modalidad de anestesia asociada denominada por sus iniciadores *neuroleptoanalgesia*.

Esta técnica anestesiológica, consiste en lograr una analgesia completa, con una desconexión y estabilidad neurovegetativa asociada a hiporreflexia, manteniendo, sin embargo, dentro de límites aceptables para el organismo una defensa adecuada frente al stress quirúrgico.

Las principales ventajas que presenta la N.L.A, pueden resumirse en:

- a) *Escasa toxicidad sistémica y sobre los principales órganos detoxicadores.*
- b) *Amplio margen de seguridad.*
- c) *Rápida reversibilidad del componente narcótico.*
- d) *Notable estabilidad cardiovascular*
- e) *Protección adecuada frente al estrés quirúrgico*
- f) *Recuperación rápida y adecuada de los pacientes, sin vómitos y con una analgesia residual.*

Entre las asociaciones más empleadas en medicina veterinaria, además de la asociación de fentanil-droperidol, también se describen la asociación de: etorfina-acetilpromazina, metadona-propionilpromazina, etc.

Es conveniente destacar, que la depresión respiratoria que produce la mayoría de estos fármacos es posible de antagonizar en forma efectiva mediante la administración de nalorfina o naloxona y en algunos casos con pentazocina.

Agentes eméticos. La apomorfina, es un emético muy efectivo en perros, por lo que en algunos cuadros de intoxicaciones se le utiliza con el objeto de producir la evacuación del tóxico desde el estómago. También a la morfina se le describen algunos efectos eméticos más suaves.

Agentes antitusivos. Diversos derivados opiáceos tales como la codeína y la dihidrocodeína, suprimen en forma efectiva el reflejo de la tos. Prestan una especial utilidad en casos de tos prolongada, debida a problemas pulmonares o faríngeos. En individuos asmáticos los narcóticos no sólo ejercen su efecto antitusivo, sino que deprimen el SNC junto con ello disminuyen las

necesidades de oxígeno del paciente.

También se utilizan asociados a diuréticos y estimulantes cardíacos, en individuos con disfunciones cardíacas.

Antiespasmódicos. Los derivados de morfina, tales como el difenoxilato y la loperamida tienen amplio uso como antiespasmódico en el tratamiento de diarreas.

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de C



Capítulo 21

NEUROLÉPTICOS - ANALGÉSICOS

AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS

El interés actual en el uso de agonistas alfa₂ adrenérgicos en anestesiología se relaciona a 2 observaciones prácticas no relacionadas directamente. Primero, Xylazina, un sedante analgésico utilizado en veterinaria, ejerce sus acciones farmacológicas a través de la activación de adrenoceptores α_2 . Este hallazgo sirvió como fundamento para el desarrollo clínico de nuevos sedantes-analgésicos como detomidina y más tarde, la medetomidina agente α_2 selectivo más potente aún. Segundo, independientemente de esto, se observó que en conejos clonidina era capaz de potenciar la anestesia inducida por halotano.

Se ha demostrado que clonidina reduce la dosis de anestésico requerida en varios modelos animales e.g. la concentración alveolar mínima (CAM) de halotano en perros fué reducida en 40-50% después de dosis de 5-20 mg/kg de droga. En pacientes humanos, clonidina administrada antes o durante la anestesia general reduce la dosis requerida de otros fármacos (barbitúricos, analgésico narcóticos, anestésicos volátiles) y contribuye a una mejor estabilidad hemodinámica durante y después de la cirugía. Aparte de la reducción de la dosis de anestésico también puede contribuir a potenciar la analgesia a través de la inhibición selectiva de los impulsos nociceptivos a nivel espinal.

Las propiedades sedantes y ansiolíticas de clonidina también han sido consideradas como ventajas que favorecen su uso como preanestésico. El único efecto adverso observado en estudios humanos es la bradicardia que se produce en algunos pacientes.

Los agonista α_2 y análogos de clonidina, pueden ejercer sus efectos ahorradores de Halotano a través del aumento de la conductancia al K^+ y la hiperpolarización neuronal, aunque los anestésicos volátiles y los agonistas α_2 no comparten un mecanismo de receptor común, como ha sido evidenciado por la incapacidad de los antagonistas α_2 para revertir la anestesia por halotano.

.Al parecer el halotano se une de una manera reversible y saturable a la membrana de la célula nerviosa, donde actúa para activar un canal de K^+ , causando hiperpolarización y depresión de la excitabilidad neuronal. Los agonistas α_2 adrenérgicos causan un incremento similar en la conductancia al K^+ e inhiben la descarga neuronal, al menos en algunos modelos experimentales.

Usos clínicos. La potenciación de los anestésicos volátiles e inyectables por los agonistas α_2 es una base importante para el uso de estos compuestos como preanestésicos.

En humanos el principal énfasis en el uso de agonistas α_2 en anestesia es obtener un mejor manejo perioperatorio con procedimientos simples. Importantes beneficios son obtenidos con el uso de estos fármacos como ansiolisis, sedación, inhibición de las respuestas al estrés quirúrgico que comienzan desde la respuesta a la intubación. El ahorro de anestésico otorga una recuperación más adecuada y el ahorro de analgésicos elimina la depresión respiratoria post-operatoria.

CONTROL ESPINAL DEL DOLOR. *Clonidina, Xilacina, Detomidina y Medetomidina*, han demostrado un potente efecto analgésico cuando se administran por vía epidural o intratecal en diferentes especies de animales. El mecanismo parece ser una modulación específica de las vías nociceptivas en el cuerno dorsal de la médula espinal. La analgesia espinal se debería principalmente a la unión de los agonistas a los adrenoreceptores α_2 ubicados en la médula espinal, mecanismo a través del cual inhiben la liberación de neurotransmisores, principalmente norepinefrina y sustancia P, disminuyendo la actividad neuronal y la transmisión de impulsos nociceptivos hacia los centros superiores.

XYLAZINA. Es un fármaco sintetizado por primera vez en Alemania en el año 1962, el cual fue desarrollado inicialmente como agente antihipertensor en humanos. Sin embargo, durante los ensayos clínicos se observó que xylazina producía una profunda depresión del SNC por lo que fue destinado a uso veterinario. Se caracteriza por presentar propiedades sedantes, analgésicas y miorelajantes de origen central. Químicamente corresponde a 2-(2,6-dimetil fenilamino)-2H-5,6-dihidro-1,3,4-tiazina clorhidrato. Por sus propiedades farmacológicas se puede clasificar dentro de los fármacos

simpaticomimético como agonista α_2 adrenérgico.

Farmacocinética. Xilacina está disponible comercialmente como sal clorhidrato en solución al 2% y 10% para inyección intravenosa o intramuscular. El fármaco es absorbido rápidamente después de la inyección intramuscular logrando concentraciones elevadas en el cerebro y riñón. Después de la inyección intramuscular experimenta una extensa biotransformación donde cerca de 20 metabolitos han sido identificados. El metabolismo es rápido y la vida media fluctúa entre 23 min en ovejas y 60 min en caballos.

Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente (70%) por vía renal, aunque una fracción de la dosis inicial se excreta por vía biliar. En un período de 72 horas todos los tejidos tienen residuos menores a 0,1 ppm. En ratas cerca del 70% del fármaco es eliminado vía renal con cerca del 8% se excreta bajo su forma inalterada.

Xylazina puede administrarse por vía intramuscular o endovenosa, desarrollándose sus efectos dentro de los 10-15 minutos después de la inyección intramuscular y los 1-2 minutos después de la inyección intravenosa. El efecto hipnótico puede prolongarse durante 1-2 horas, sin embargo la analgesia no dura más allá de los 10 a 20 minutos después de la administración inicial.

Farmacodinamia. En perros, gatos, caballos, monos y seres humanos, la xylazina tiene un fuerte efecto analgésico e induce un estado de sueño, el cual a diferencia de la narcosis verdadera puede ser interrumpido por estímulos externos. Su marcada acción hipnótica en los animales evoca un estado de sueño, pero no de anestesia el cual es producido sin excitación previa. La acción particularmente depresora del SNC, produce una relajación muscular general, la cual complementa el estado de sueño y analgesia.

Como fármaco ha probado ser relativamente seguro cuando se usa solo o en combinación con agentes anestésicos inyectables (como ketamina y/o tiopental sódico) o anestésicos inhalatorios (halotano, óxido nitroso).

Estudios tanto en animales domésticos como de laboratorio, han demostrado que la sedación y analgesia inducidas por xilacina y su análogo químico estrechamente relacionado, la clonidina, son primariamente mediados por la estimulación de receptores α_2 adrenérgicos en el SNC. Cuando estos receptores son estimulados, disminuyen la liberación de noradrenalina, previniendo con ello la estimulación post-sináptica del sistema nervioso simpático.

Se considera que los rumiantes son más sensibles a la acción de xylazina. En bovinos, los niveles de dosis que producen sedación profunda y analgesia son 1/10 de aquellas requeridas para producir los mismos efectos en perros, gatos y caballos. La sensibilidad de los bovinos a la xilacina no se explica en términos de cinética plasmática dado que su $t_{1/2B}$ es corto (36 min). Esta mayor sensibilidad puede estar relacionada con la biotransformación que puede producir metabolitos de larga acción. Alternativamente se postula que puede deberse a diferencias de especie en el número de receptores alfa2.

Sistema cardiovascular. En el sistema cardiovascular, la administración i.v. de xilacina produce una hipertensión seguida de un período de hipotensión más prolongado. Su administración produce además bradicardia con una pronunciada reducción del gasto cardíaco y aumento de la resistencia periférica total. La hipertensión producida por xilacina, es el resultado de la activación de los receptores alfa2 en el lecho vascular, mientras que la hipotensión se atribuye a la disminución de la actividad del sistema simpático sobre los vasos sanguíneos y el corazón. La hipotensión se debe a su acción presináptica sobre los nervios simpáticos donde inhibe la liberación de la noradrenalina desde las fibras post-ganglionares. La bradicardia aparece a los segundos después de la inyección de xilacina observándose una disminución de la frecuencia cardíaca de un 30 - 40%. La bradicardia, se debe a un aumento de la actividad de los barorreceptores y del tono vagal, asociadas a una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático. Junto a la disminución de la frecuencia cardíaca, se describe un bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado el que puede ser evitado por la administración previa de atropina.

Temperatura corporal. Xilacina produce descenso de la temperatura corporal que se atribuye a una pérdida excesiva de calor, como consecuencia

de la vasodilatación periférica causada por el efecto inhibitor de la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso simpático periférico

Sistema respiratorio. Los efectos de la xilacina sobre el sistema respiratorio se caracterizan por producir una respiración rápida y superficial de tipo abdominal, con caída de la frecuencia respiratoria en un 20 a 50%, siendo al parecer los rumiantes más sensibles a la acción depresora de xilazina. Hipoxemia asociada a depresión respiratoria ha sido observada en vacas, cabras y ovejas. Efectos variables han sido descritos en equinos en los cuales algunos reportes indican depresión respiratoria e hipoxemia en cambio otros estudios no encuentran efectos significativos sobre la respiración.

Estudios en ovejas gestantes han demostrado que xilazina produce depresión respiratoria con apnea asociada a hipoxemia materna y fetal. Cambios que además están asociados a bradicardia, hipotensión y aumento de la presión de líquido amniótico debido al aumento de la contractibilidad uterina. Los efectos depresores de la respiración han sido atribuidos a una contracción de las vías aéreas o alteraciones en el flujo sanguíneo pulmonar.

Efectos sobre el útero. Estudios realizados en vacas con preñez avanzada sometidas a intervenciones obstétricas y/o quirúrgicas han demostrado que, xilacina aumenta las contracciones uterinas, las cuales dificultan las maniobras operatorias, además de aumentar la frecuencia de partos prematuros y una mayor tendencia a retenciones de placenta. En vacas no gestantes, el aumento de la presión intrauterina producido por la administración de xilacina se observa en los cuatro estados del ciclo estral, siendo el incremento más significativo durante el proestro. El incremento en el tono y la frecuencia de las contracciones producidas por xilacina duran aproximadamente 15 a 20 minutos, y la amplitud de la contracción permanece alta por un tiempo más prolongado durante el estro que en el diestro.

Efectos gastrointestinales. Xilacina produce salivación excesiva en rumiantes debido su efecto sobre el sistema parasimpático y a una disminución en el reflejo de deglución, efecto que puede ser inhibido por atropina.

Xilacina prolonga el tránsito gastrointestinal en perros, caballos, ovejas y animales de laboratorio. En rumiantes xilacina produce una disminución progresiva de las contracciones primarias del rumen y también inhibe las contracciones del retículo, estos efectos son antagonizados por la administración previa de tolazolina. Los efectos inhibitorios de la motilidad digestiva son atribuidos al bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en los terminales nerviosos del sistema parasimpático que inervan el aparato digestivo.

Efectos endocrinos. Xilacina disminuye las concentraciones plasmáticas de insulina en caballos, bovinos, ovejas y perros, efecto que es mediado por receptores α_2 a nivel de las células beta del páncreas. Hay hiperglicemia persistente, como consecuencia de una disminución de los niveles de insulina del plasma con incremento de la glucosa hepática y sanguínea. También, aumenta la concentración de hormona del crecimiento y disminuye la secreción de hormona antidiurética (ADH).

Efectos renales. Se producen aumentos en la eliminación de orina en bovinos, ovinos, caballos, perros y gatos. Disminuciones en la densidad y la osmolaridad de la orina en relación inversa a la eliminación de orina han sido reportados en ponies y caballos. También aumenta la excreción renal de K^+ y Cl^- . Además se ha reportado glucosuria en caballos y vacunos.

tabla 21-1
Dosis de xilacina en diferentes especies animales

Especie	Dosis (mg/Kg)	
	Intravenosa	Intramuscular
Caballos	0.5 - 1.1	1 - 2
Bovinos*	0.03 - 0.1	0.1 - 0.2
Ovejas *	0.05 - 0.1	0.1 - 0.3
Cabras*	0.01 - 0.5	0.05 - 0.5
Cerdos	---	2 - 3
Gatos	0.5 - 1	1 - 2
Perros	0.5 - 1	1 - 2
Aves	---	5 - 10

* Se deben utilizar dosis bajas para evitar el decúbito

Usos clínicos. Se utiliza principalmente en la sujeción y manejo de animales. Además presta utilidad en intervenciones quirúrgicas de corta

duración. En anestesia general se puede utilizar asociado a barbitúricos y neurolépticos e hidrato de cloral. En bovinos ha dado buenos resultados cuando se utiliza combinado con anestesia local en cesáreas.

En todas las especies la sedación, analgesia y relajación, dependen de la dosis y se logran en el mismo orden en la medida que ella aumenta.

Usos principales.

1. *Preanestesia*
2. *Sujección y manejo de animales*
3. *Anestesia intravenosa de corta duración, asociado a hipnóticos y anestésicos disociativos.*
4. *Anestesia epidural para producir analgesia segmentaria.*

Contraindicaciones y efectos adversos. Aunque es un fármaco relativamente seguro, los efectos adversos deben ser tomados en cuenta antes de usar xilacina. Es raro que se observe una sobredosis de xilacina porque tiene buena tolerancia en muchas especies. Cuando se administra en sobredosis produce una sedación profunda. Los Bovinos pueden tolerar hasta 3 veces la dosis recomendadas, mientras que los caballos y perros pueden tolerar hasta 10 veces las dosis recomendadas. En situaciones de sobredosis inadvertidas, atropina sulfato debe ser utilizada para contrarrestar la bradicardia y el bloqueo auriculo-ventricular.

- Xilacina está contraindicada en animales con alteraciones de la conducción cardíaca debido a su acción depresora sobre el corazón. Nunca se debe administrar intraarterialmente porque causa reacciones severas y posiblemente la muerte.
- Debido a sus efectos estimulantes uterinos y depresores cardiorespiratorios no debe utilizarse en animales con preñez avanzada, porque puede causar aborto.
- También esta contraindicada en animales con obstrucción uretral debido a que causa hiperglicemia la que puede producir diuresis osmótica y causar ruptura de la vejiga que puede estar distendida a causa de obstrucción.
- Esta contraindicado su uso en animales diabéticos por insuficiencia de insulina en los cuales puede agravar el cuadro al inhibir la liberación de la hormona.
- En perros y gatos, se describe que xylazina produce vómitos y defecación.

DETOMIDINA. La detomidina (4(5)-(2-3-dimetil bencil imidazol) es un compuesto derivado imidazólico con propiedades sedantes y analgésicas con un efecto hipnótico evidente. Es utilizada comercialmente como clorhidrato en equinos y bovinos. Posee un bajo peso molecular, alta liposolubilidad y un pH ligeramente alcalino. Por sus propiedades fisicoquímicas posee gran afinidad por los tejidos y facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

En el plasma presenta una distribución bifásica que lleva a lograr un rápido equilibrio en los tejidos altamente perfundidos como es el cerebro, posteriormente experimenta el fenómeno de redistribución hacia tejidos de menor perfusión. Esta distribución bifásica de detomidina parece ser un factor importante en el inicio y el término de sus efectos clínicos.

La biotransformación es la principal responsable de la eliminación de la mayor parte del fármaco en ratones, perros, bovinos y equinos. La principal vía de eliminación de la detomidina se realiza por excreción urinaria de productos hidroxilados y sus conjugados, a pesar de que una fracción es excretada también por las heces. Cerca del 48 y 81% de la dosis se elimina en 3 días, no existiendo diferencias en la eliminación cuando se administra por vía intramuscular o intravenosa.

La administración de detomidina induce cambios conductuales dosis dependientes con sedación, somnolencia y analgesia. El efecto sedante puede ser observado a los 2 minutos de su administración intravenosa y sus efectos máximos se presentan a los 5 minutos. Sin embargo, el inicio de la sedación se puede presentar ya a los 30 segundos manifestándose con abatimiento de la cabeza, ptosis labial y palpebral, protrusión de la lengua exteriorización peniana, relajación vulvar y de la musculatura esquelética con movimientos discretos de oscilación corporal.

Además de sus efectos sedantes detomidina presenta una potente acción analgésica efecto que es dosis dependiente tanto en intensidad como en duración. Comparada con xilacina, detomidina ha demostrado ser más potente y eficaz con efectos más prolongados. Así por ejemplo, una dosis de detomidina de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ son equivalente a 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de xilacina. La duración de sus efectos son mayores a los observados con xilacina.

Los efectos colaterales de detomidina en el caballo, incluyen leve hipotermia, hipertensión (seguida de hipotensión), bradicardia intensa y persistente, depresión respiratoria y diuresis. La bradicardia se puede prevenir por la administración previa de atropina. Los efectos sobre la respiración son variables y en general se observa un ligero aumento de la frecuencia. Otras consecuencias de la estimulación adrenérgica periférica incluyen ataxia, sudoración, piloerección y temblores transitorios. En general los efectos colaterales de detomidina son comunes a todos los agonistas α_2 adrenérgicos, como son los efectos metabólicos y endocrinos, el aumento de la contractilidad del útero y la inhibición de la motilidad digestiva. Al igual que xilacina, detomidina no se debe administrar en animales diabéticos, en hembras gestantes, o animales que presenten alteraciones cardíacas.

Usos clínicos. En el equino y bovino, detomidina se utiliza por sus propiedades sedantes-analésicas. También se administra como premedicación previo a la anestesia ya sea con ketamina, tiopental o cualquier anestésico general que requiera de un efecto analésico adicional.

Dosis: Caballo: 10 - 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. i.v. o i.m. - Bovinos: 20 - 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. i.v. o i.m.

MEDETOMIDINA. Es una mezcla racémica de dos enantiómeros ópticos activos. La actividad farmacológica de medetomidina reside en el isómero dextrógiro, dexmedetomidina, el cual es utilizado en humanos como un ayudante de la anestesia general.

Es un sedante analésico altamente selectivo sobre los receptores alfa-2, que ha sido desarrollado para uso en perros y gatos. Se ha utilizado en combinación con una amplia variedad de agentes sedantes y anestésicos en ambas especies. Reduce el requerimiento de dosis de los anestésicos volátiles y barbitúricos en una proporción significativa. Así por ejemplo, la CAM de halotano se redujo en un 47,2% cuando se aplicó en perros premedicados con 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de medetomidina. Produce también bradicardia e hipotermia y la mayoría de los efectos colaterales derivados de la estimulación alfa 2 adrenérgica.

Medetomidina difiere farmacológicamente de la clonidina en varios aspectos: a) Es más lipofílica. b) Su eliminación es más rápida (a lo menos en el hombre y otras especies). c) Es más selectivo sobre adrenoreceptores alfa2. d)

Tiene mayor potencia y eficacia como agonista de adrenoceptores alfa2.

Dosis

- Perros: 10 - 80 µg/kg i.v. o i.m. - Gatos: 50 -150 µg/kg i.v. o i.m.

ROMIFIDINA. Es un fármaco sedante que se presenta en solución purificada al 1% para inyección intravenosa. Químicamente corresponde a (2-[(2-bromo-6-fluorofenil) imino] imidazolidina monoclóhidrato) y que desde el punto de vista comercial se conoce como SEDIVET.

Farmacológicamente se caracteriza por ser un nuevo agonista alfa-2 adrenérgico, potente y selectivo, que ha sido desarrollado como sedante analgésico para uso en caballos. Estudios iniciales han reportado que la sedación y analgesia que produce en caballos es comparable a la observada con dosis equivalentes de xilacina o detomidina, con la diferencia de que produce menos ataxia y la sedación es más prolongada con una duración aproximada de 200 minutos. Dosis de Romifidina de 40 ug/kg producen efectos equivalentes a 10 ug/kg de detomidina mientras que 80 ug/kg son equivalentes a 1 mg/kg de xilacina y 20 ug/Kg de detomidina.

Efectos farmacodinámicos. Luego de la administración intravenosa de Romifidina los signos de sedación se presentan dentro de 1-2 minutos con bajada de la cabeza, caída de los párpados (ptosis) y del labio inferior, flexión ventral de la columna y algún grado de inestabilidad postural.

Al igual que los demás miembros del grupo de los agonistas alfa-2 adrenérgicos, Romifidina produce trastornos cardiovasculares producto del desencadenamiento de un arco reflejo debido a la estimulación de los baroreceptores en respuesta a la hipertensión inicial producto de la estimulación de receptores alfa-2 en el lecho vascular, efectos que resultan de un incremento del tono vagal.

Disminuciones de la frecuencia cardíaca equivalentes al 40 % de los valores de reposo, asociadas a bloqueo aurículo-ventriculares de segundo grado con o sin bloqueo sinusal que persisten por un período aproximado de 20 minutos se presentó en el 35 % de un total de 60 caballos estudiados. La bradicardia puede ser antagonizada por la administración previa de atropina (0.005-0.01 mg/Kg) la que además puede revertir parcialmente los bloqueos.

En la actualidad existe bastante controversia en cuanto a la significación

fisiopatológica de los bloqueos A-V de 2° grado en condiciones de reposo, los cuales para muchos clínicos son considerados sin significación clínica y solo constituyen un mecanismo funcional del incremento del tono vagal. Sin embargo, los bloqueos A-V pueden tener importancia cuando se administran estos fármacos en caballos con trastornos cardiopulmonares.

Usos clínicos. Romifidina se recomienda como preanestésico previo a ketamina y halotano/óxido nitroso.

En caballos premeditados con romifidina, la inducción anestésica con ketamina el tiempo medio de acostado fue de 79 ± 3 (rango 30-130 s'), existiendo una correlación inversa entre la frecuencia cardíaca y el tiempo de acostado, una baja FC fue asociada a un mayor tiempo. Los caballos fueron entubados sin dificultad y la administración de halotano estuvo exenta de complicaciones. La recuperación de la anestesia fue sin excitación con una sedación residual que no afecta la capacidad de los caballos para caminar después que se han puesto de pie.

Las dosis recomendadas fueron de romifidina 100 ug/kg, ketamina 2.2 mg/kg y la mezcla halotano/óxido nitroso en un volumen de 10 ml/min/Kg. También se recomienda el uso de romifidina en dosis de 40 a 80 ug/Kg previo a Butorfanol (20-50 ug/kg) para la inducción de un estado de Neuroleptoanalgesia en caballos.

Como conclusión se puede señalar que romifidina es un agonista alfa-2 que puede ser utilizado de preferencia en equinos durante la preanestesia y constituye una alternativa frente a xilacina y detomidina con las cuales comparte características farmacológicas y de eficacia comunes.

ANTAGONISTAS α_2

Los efectos depresores del SNC producidos por xilacina, son bloqueados por la administración de antagonistas selectivos α_2 adrenérgicos, tales como yohimbina, tolazolina, atipamezol y piperoxano. En cambio, los antagonistas adrenérgicos α_1 como prazosina y fenoxibenzamina no modifican en forma significativa los efectos depresores de la xilacina y otros agonistas α_2 . Ver Capítulo 11 para conocer descripción de los efectos de yohimbina.



Capítulo 22

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Este grupo de fármacos está constituido por una serie de compuestos de estructura química muy diversa, comparten un mecanismo de acción común de inhibir la vía ciclo-oxygenasa en la síntesis de prostaglandinas del que derivan sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

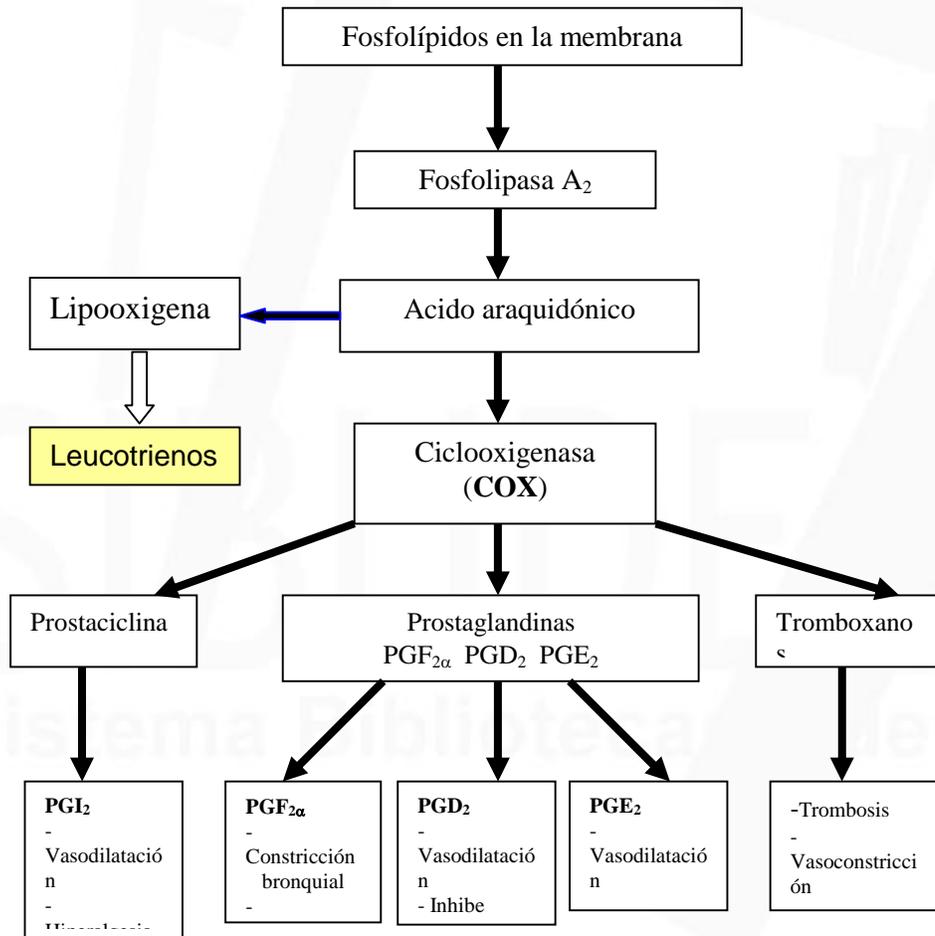


Figura 22-1. Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

En general, todos estos efectos se relacionan con la acción primaria de los fármacos – inhibición de la ciclooxigenasa (COX) del araquidonato y, con ello, inhiben la producción de prostaglandinas y tromboxanos.

Existen 2 tipos de enzimas COX denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 es una enzima constitutiva expresada en la mayoría de los tejidos, incluyendo las plaquetas, y esta implicada en la conducción de señales de célula a célula y en la homeostásis de los tejidos. La COX-2 se induce en las células inflamatorias cuando se activan y, en este aspecto, las citocinas inflamatorias primarias –interleucina 1 y factor de necrosis tumoral α - son importantes. Por ello, la COX-2 es la causante de los mediadores prostanoides en la inflamación.

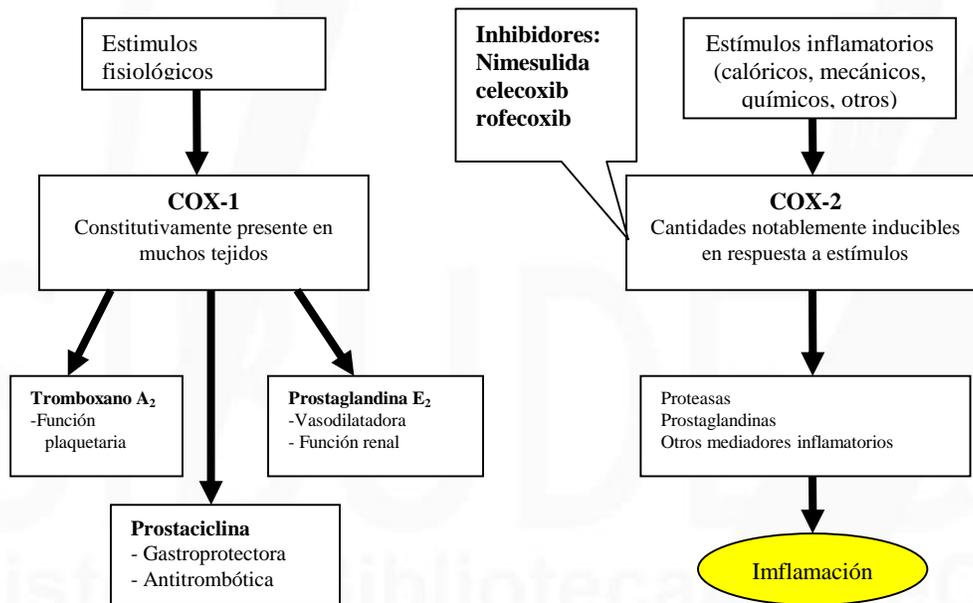


Figura 22-2. Acciones derivadas de la activación de la COX-1 y COX-2.

La mayoría de los AINE actualmente en uso son inhibidores de ambas isoenzimas, aunque varían en el grado de inhibición de cada una de ellas. El efecto antiinflamatorio está claramente relacionado con la inhibición de la COX-2, y es probable que al utilizarse como antiinflamatorios, sus efectos indeseados se deban mayoritariamente a la inhibición de la COX-1. En la

actualidad se están desarrollando nuevos compuestos con una acción selectiva sobre COX-2 produciendo un cambio significativo en el enfoque del tratamiento de las patologías inflamatorias. Ensayos clínicos han demostrado que algunos inhibidores selectivos de la COX-2, tales como **nimesulida, celecoxib y rofecoxib**, son antiinflamatorios y analgésicos y no presentan los efectos gástricos indeseados.

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA.

La mayoría de los AINEs pueden clasificarse en tres grandes grupos: **ácidos carboxílicos, ácidos enólicos y agentes no-ácidos.**

A. DERIVADOS DE ACIDOS CARBOXÍLICO

A.1. SALICILATOS O DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO.: Acido acetilsalicílico (AAS) acetilsalicilato de lisina salicilato sódico diflunisal.	A.2. DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO .: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, carprofeno,.	3. DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO INDOLACÉTICO: indometacina, sulindaco. PIRROLACÉTICO: ketorolaco, FENILACÉTICO: diclofenaco, PIRANOACÉTICO: etodolaco.
A.4. DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO. Ac. mefenámico, flufenámico, tolfenámico	Los grupos A.4 y A.5 son englobados bajo la denominación común de FENAMATOS.	A.5. DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO. Flunixin-meglumina, clonixina.

B. DERIVADOS DE ÁCIDOS ENÓLICOS

B.1. DERIVADOS PIRAZÓLICOS. Dipirona o metamizol; fenilbutazona, oxifenbutazona,	B.2. OXICAMS Piroxicam, droxicam,	B.3. NIMESULIDE.
---	--	-------------------------

C. AINEs NO ACÍDICOS:

C.1. PARAAMINOFENOLES.
Paracetamol o acetaminofeno,

Derivados Salicílicos.

El **ácido acetilsalicílico**, es el analgésico antiinflamatorio más antiguo y el más utilizado a pesar de que los otros miembros del grupo ofrecen algunas ventajas en algunos efectos, las principales diferencias entre ellos están relacionadas a la mayor o menor posibilidad de producir efectos adversos.

El **salicilato de Na** fue por décadas el ingrediente activo de un febrífugo de uso oral en medicina veterinaria. Este tiene el mérito de ser soluble en agua, razón por la cual es absorbido más rápidamente que su congénere más potente aunque menos soluble el ácido acetilsalicílico. Actualmente, el ácido salicílico está confinado a preparados de uso externo como queratolítico y ha sido reemplazado por el ácido acetilsalicílico (AAS).

Acciones farmacológicas.

Analgesia: Fundamentalmente los AINEs son eficaces contra el dolor asociado a la inflamación porque disminuyen la producción de las prostaglandinas que sensibilizan los nociceptores a la acción de los mediadores inflamatorios. El dolor somático ligero a moderado es aliviado por el AAS y los salicilatos. Este tipo de dolor puede originarse desde heridas superficiales o incisiones, además, de inflamaciones articulares, tendíneas o musculares. Estos fármacos son poco efectivos en aliviar el dolor severo somático o visceral. Actúan periféricamente a diferencia de los opiáceos, que actúan principalmente a nivel central, y este efecto periférico se debe principalmente a un bloqueo de los efectos de los mediadores de la inflamación, prostaglandinas y bradicininas, sobre los terminales nerviosos.

Acción antiinflamatoria. Los salicilatos y AAS disminuyen la respuesta clásica a la injuria (eritema, calor local, exudación y dolor) por múltiples acciones mediante las cuales suprimen la liberación de los mediadores inflamatorios. Así, los salicilatos inhiben la acción de la quimotripsina, la producción de histamina y serotonina. Además, bloquean la producción de enzimas relacionadas con la síntesis de aminoácidos y mucopolisacáridos, la liberación de bradicinina y prostaglandinas, junto con inhibir la activación de las calicreínas en el tejido dañado. Los mediadores bradicinina, histamina, substancia de reacción lenta y kalidina actúan sobre los vasos sanguíneos produciendo dilatación, aumento de la permeabilidad capilar, y estimulan los receptores del dolor en el tejido injuriado.

Los salicilatos también disminuyen la respuesta inflamatoria por inhibición de enzimas oxidativas del ADP. Estas acciones disminuyen la energía disponible para mantener la respuesta inflamatoria y para la proliferación del tejido conectivo. En ausencia de ADP la inflamación no ocurre.

Acción antipirética: Estos fármacos no tienen efecto sobre la temperatura corporal normal pero disminuyen la temperatura en la fiebre. Este es un efecto central del fármaco sobre el hipotálamo mediante el cual el termostato es restablecido a la normalidad junto con un efecto periférico por el cual el agua del cuerpo es redistribuida entre los compartimientos intra y extracelulares. La disminución de la temperatura corporal es debida a un aumento de la pérdida de calor por medio de dos mecanismos: convección y evaporación del agua en la superficie de la piel. La pérdida de calor por convección se acrecienta a causa de vasodilatación cutánea que aumenta la temperatura superficial y la conductibilidad térmica de la piel. La evaporación del agua es consecuencia de la abundante sudoración, proceso que está precedido por una movilización de agua desde los compartimientos intercelulares hacia la sangre, contrarrestando así la hemoconcentración característica del proceso febril. Esta acción antipirética, se atribuye a un bloqueo de la síntesis de Prostaglandinas del tipo E, las que serían responsables de la hipertermia por acción directa sobre el centro termoregulador.

Acción antiagregante plaquetaria: El AAS bloquea la síntesis de tromboxanos (TXA₂) al acetilar irreversiblemente el sitio activo de la ciclooxigenasa plaquetaria, sin inhibir la síntesis de prostaciclina que es la que ejerce el efecto antiagregante de las plaquetas.

Otros efectos: Dosis altas de AAS y salicilatos estimulan la respiración, pueden producir convulsiones e inducir vómitos por estimulación de la zona desencadenante quimiorreceptora de la médula. Grandes dosis actúan sobre el hipotálamo estimulando la liberación de ACTH. Además, son inhibidores de la síntesis de protrombina y de la agregación plaquetaria. A nivel renal, incrementan la excreción de ácido úrico.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción: El ácido acetilsalicílico y el salicilato de sodio, son ácidos débiles poco solubles en agua, por lo tanto son bien absorbidos desde el estómago e intestino en

perros, gatos y cerdos. En cambio, son lentamente absorbidos desde el rumen del bovino y desde el tracto gastrointestinal del caballo. Estas diferencias se atribuyen a las diferencias del pH del estómago de rumiantes y herbívoros en general respecto de los carnívoros y omnívoros. Una vez absorbido, se une en un 90% a las proteínas del plasma.

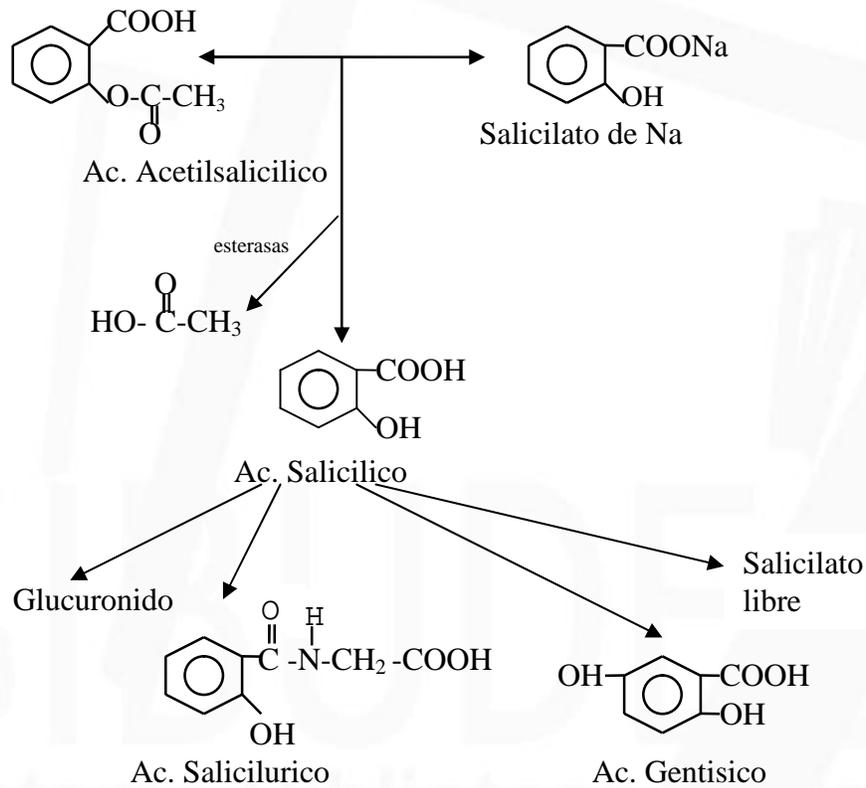


Figura 22-3. Metabolismo del ácido acetil salicílico.

Después de la absorción gástrica y/o intestinal, el ácido acetilsalicílico es rápidamente hidrolizado por esterasas plasmáticas o tisulares en ácido acético y ácido salicílico. Posteriormente, el metabolismo se continúa con la formación de productos de degradación, como el ácido gentísico que posee cierta actividad terapéutica y que se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma y los tejidos. Además, el salicilato es conjugado con ácido glucurónico y glicina, siendo excretado a través de la orina (Figura 22-3). Existen diferencias de especie, relacionadas con la biotransformación de los salicilatos, especialmente en lo que se refiere a la conjugación con ácido

glucurónico que no se realiza en el gato y que es muy elevada en el caballo, lo que determina una diferente biodisponibilidad de droga para estas especies.

La eliminación renal es el resultado de diversos procesos: filtración glomerular, reabsorción tubular distal de salicilatos libres (función del pH), secreción tubular proximal débil.

Las tasas de eliminación varían en las diferentes especies domésticas, así su vida media fluctúa entre las 37,5 horas en el gato a 0,8 horas en los rumiantes. Otro factor que contribuye a las diferencias de especie es el pH urinario, por lo que éstos fármacos son excretados más rápidamente en la orina alcalina y más lentamente, e incluso reabsorbidos en orina ácida.

La fracción libre no unida a proteínas plasmáticas atraviesa la barrera placentaria, hecho que es importante considerar, dado que en los recién nacidos, la vida media de los salicilatos es más prolongada debido a que los sistemas enzimáticos que metabolizan salicilatos y la funcionalidad renal, aún no están completamente desarrollados.

Usos clínicos y dosis: El uso principal de los salicilatos en medicina veterinaria es el manejo de los desórdenes inflamatorios y en particular para el tratamiento de la artritis reumatoidea, casos leves de lupus eritematoso, espondilitis, osteoartritis, dolores musculares y cervicales, etc. Además, por su acción favorecedora de la excreción de ácido úrico se le utiliza en el tratamiento de la gota.

En el caballo, se le recomienda por su efecto antiagregante en enfermedades con trombosis arterial como laminitis, arteritis verminosa y cólico tromboembólico, las dosis recomendadas para estos efectos son de 17 mg/kg día por medio.

Debido a diferencias farmacocinéticas en las tasas de eliminación que se observan en las diferentes especies, un caballo no debe ser tratado en el mismo régimen de salicilato que puede aplicarse al perro. Por ejemplo, una dosis de ácido acetilsalicílico de 10 mg/kg puede ser adecuada por las diferentes especies, sin embargo, ellas deben darse con una frecuencia de 1,5 horas en el caballo, cada 52 horas en el gato y cada 12 horas en el perro, con el fin de mantener concentraciones de fármaco en niveles efectivos. Se

sugiere que estas dosis sean administradas por vía oral en gatos, perros y cerdos. En cambio, en caballos y rumiantes se recomienda utilizar una solución i.v. de salicilato de sodio, debido a su baja absorción desde el estómago. Una dosis de 35 mg/kg cada 6 horas, es recomendable en equinos y de 25mg/kg cada 4 horas en rumiantes. También, se puede administrar una dosis de 100 mg/kg vía oral en rumiantes.

Tabla 22-1. Principios prácticos de posología del AAS en diferentes especies.

Especie	Dosis Terap. mg/kg	Dosis tóxica mg/kg	Vía Adm.	Frecuencia Adm. (h)	Vida $\frac{1}{2}$ (h)
Bovino	100	-----	iv-po	12	0.5-0.8
Caballo	35	-----	iv	6	1.5
Cerdo	100-200	>1000	iv-po	12	5.9
Perro	25-35	50	iv-po	8	8.6
Gato	10-25	50	po	24	37.4-44.6

Toxicidad: Las manifestaciones tóxicas, productos del uso de dosis terapéuticas, son principalmente erupciones cutáneas, edema y asma (probablemente por exacerbación de la vía subsidiaria de los leucotrienos o vía lipooxigenasa), hemorragias (prolongación del tiempo de sangrado por un efecto antiagregante plaquetario), ulceraciones gastrointestinales (por acción local y sistémica), vómitos.

La toxicidad debida a sobredosis es seria y se manifiesta por un desequilibrio hidroelectrolítico (acidosis metabólica combinada con alcalosis gaseosa) acompañado de problemas renales, hemorragias y convulsiones que en algunos casos puede llegar al estado de coma.

Derivados Pirazolonicos

Aminopirina o aminofenazona
Fenilbutazona

Dipirona o metamizol
Oxifenbutazona

Son fármacos de origen sintético que derivan del pirazol, compuesto heterocíclico con 2 átomos de nitrógeno y 3 de carbono.

Acciones farmacológicas : La acción de estos fármacos es semejante a la de los derivados salicílicos, con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

FENILBUTAZONA

Presenta una acción antiinflamatoria más marcada que la acción analgésica o antipirética, a diferencia de los otros miembros del grupo, tales como la dipirona y la aminofenazona, que poseen efectos analgésico y antipirético.

Mecanismo de acción: La fenilbutazona y los antiinflamatorios no esteroideos parecen ser el tratamiento de elección en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias, y actúan primariamente inhibiendo la producción de prostaglandinas. Específicamente estos fármacos inhiben la vía ciclooxigenasa en la degradación del ácido araquidónico. Se postula que la fenilbutazona y derivados pirazolónicos actuarían mediante una unión irreversible a la enzima ciclooxigenasa, lo cual impediría la formación de PGs que actúan como mediadores en el proceso inflamatorio.

Estos compuestos presentan una elevada tasa de unión a las proteínas del plasma (99%), lo que favorece su eficacia ya que los vasos sanguíneos pueden permitir que moléculas de proteínas pasen fácilmente hacia el foco inflamatorio. Esto determina también que se logren concentraciones en el exudado inflamatorio que son superiores a las del plasma. Este fenómeno, que refleja el alto grado de unión a las proteínas del plasma, explica en parte la prolongada respuesta clínica de estos antiinflamatorios a pesar de su corta vida media.

Farmacocinética: Cuando se administra por vía oral la absorción desde el intestino es rápida, alcanzándose su concentración plasmática máxima en aproximadamente 2 horas. En cambio si se administra por vía intramuscular las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 6 a 10 horas, debido a que el fármaco es fijado a las proteínas del músculo dilatando la absorción, por lo que se recomienda su administración i.v.

Luego de la administración intravenosa requiere de un período de 30 minutos para distribuirse en el organismo y comenzar su acción. Sin embargo, su eficacia clínica se observa dentro de 3-4 hrs. post-administración.

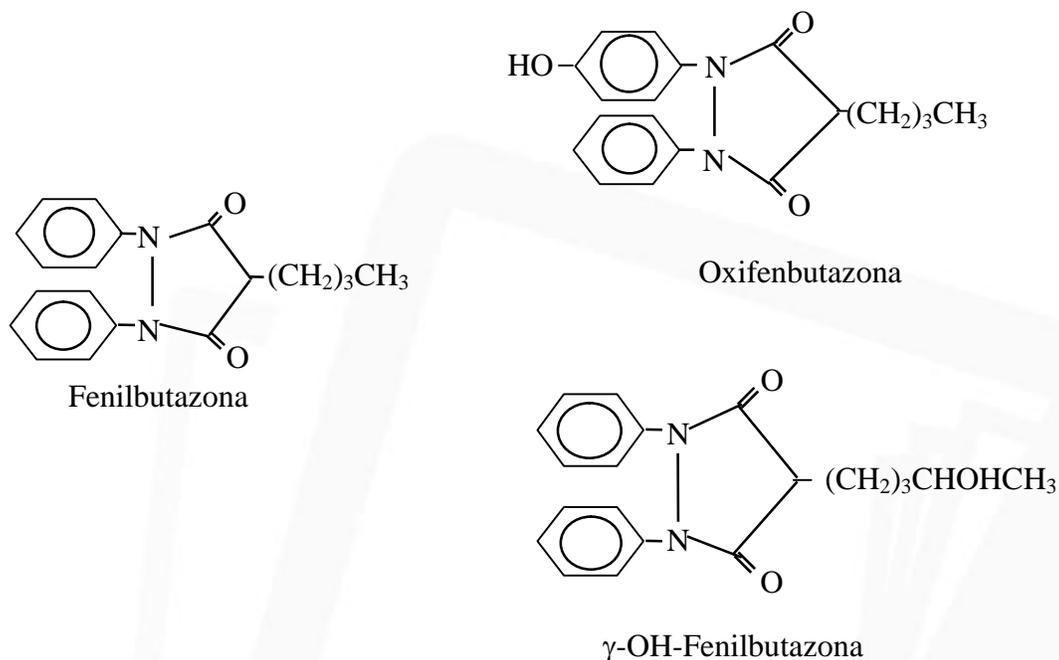


Figura 22-4. **Metabolismo de la fenilbutazona.**

Su vida media en el plasma es variable de acuerdo a la especie y fluctúa entre 2,5 hrs. en el perro y 72 hrs. en el hombre. En el caballo se describe una vida media de 3,5 hrs.

La fenilbutazona se metaboliza principalmente en el hígado dando origen a 2 metabolitos importantes, la oxifenbutazona que es un metabolito activo y gamma-hidroxifenilbutazona que es un metabolito alcohol sin actividad biológica. En caballos, la fenilbutazona y sus metabolitos pueden ser detectados en la sangre y en la orina durante 7 días o más, después de una dosis terapéutica.

Es más rápidamente biotransformada en los animales domésticos que en el hombre, especialmente perro y caballos, lo que determina una mayor frecuencia de administración. Generalmente, se recomienda que en animales mayores se administre por vía endovenosa.

La fenilbutazona y sus metabolitos se excretan a través de la orina. Su concentración urinaria es influenciada por el pH, siendo un fármaco de

carácter ácido sus mayores concentraciones se logran en orinas de pH básico.

Efectos colaterales: Con dosis terapéuticas se han descrito síntomas de gastritis y gastroenteritis hemorrágica, con leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. También se le describen efectos renales con glucosuria y aumento de la excreción renal de uratos. Una señal de alarma de sensibilidad especial de los perros contra el medicamento es el vómito durante el tratamiento.

En general es bastante conocido que los antiinflamatorios no esteroideos utilizados en medicina veterinaria inducen algún grado de intolerancia gástrica en los animales domésticos. Esta intolerancia ha sido observada especialmente en caballos, donde se ha descrito una gastroenteropatía producida por dosis casi 2 veces superiores a las terapéuticas. Al respecto se sabe que la PGI_2 es importante para mantener el flujo sanguíneo intestinal a través de sus efectos vasodilatadores además ejerce un efecto mucoprotector al aumentar la secreción de mucus y disminuir la secreción de HCl. Al inhibirse la síntesis de estas PGs por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se produce una vasoconstricción y hay aumento de la secreción de ácidos gástricos, lo que lleva finalmente a la formación de áreas de isquemia, necrosis y úlceras. Este fenómeno no está restringido solamente a la administración oral de AINEs, sino que la administración parenteral también produce este tipo de lesiones.

Además de su efecto antiinflamatorio, se les describen otros efectos tales como aumento de la reabsorción renal de sodio y cloro, lo que puede dar origen a edema, por este motivo se recomienda reducir el consumo de sal de animales que reciben fenilbutazona; además, está contraindicado su uso en alteraciones renales o cardíacas.

Usos: Principalmente como antiinflamatorio en tendinitis, miositis, laminitis, osteoartritis, espondilitis, enfermedad navicular, trauma postquirúrgico, etc.

Es importante señalar que fenilbutazona es la única droga aceptada por la Federación Ecuéstre Internacional siempre y cuando sea administrada antes de las 24 hrs. previas a la competencia. Esto se determina por la medición de

concentraciones sanguíneas (<4ug/ml) que se alcanza 22 a 24 horas post-inyección.

Dosis: En caballos las dosis recomendadas fluctúan entre los 4,4 mg/kg por vía intravenosa y los 8,8 mg/kg por vía oral con intervalos de 24 hrs. También hay esquemas terapéuticos que combinan la administración oral de 4 gr/454 kg por 3 días, seguido de una dosis intravenosa de 2 gr/454 kg de peso vivo. En perros las dosis varían entre 2-20 mg/kg/día vía oral

METAMIZOL (Dipirona).

Químicamente corresponde al metansulfonato sódico o magnésico de la noramidopiridina. Es un fármaco que presenta propiedades semejantes a la fenilbutazona. Sin embargo, se caracteriza por presentar efectos analgésicos y antipiréticos más intensos que los antiinflamatorios.

Se le utiliza principalmente como analgésico en dolores leves, y en el postoperatorio. Además, por su moderada actividad relajante de la musculatura lisa se le utiliza como antiespasmódico asociada a Atropina y Papaverina (DAP) en el tratamiento del cólico.

Derivados del Acido Nicotínico

FLUNIXIN

La meglumina de flunixin es un agente AINE con actividad analgésica y antipirética. Químicamente corresponde al ácido 3-piridina-carboxílico. Desde el punto de vista analgésico se le considera más potente que la fenilbutazona, la pentazocina, el clorhidrato de meperidina y el fosfato de codeína. Sin embargo, estas diferencias no necesariamente implican una mayor eficacia clínica ya que es probable que tengan eficacias iguales al comparar dosis equivalentes. Un aspecto importante es que el margen de seguridad que posean estos fármacos sea lo más amplio posible.

Además de su utilidad como agente antiinflamatorio en diversos trastornos del sistema músculo esquelético, flunixin es recomendado específicamente como un analgésico en el tratamiento del cólico.

Otro posible uso potencial del flunixin es el tratamiento del shock endotóxico. Estudios experimentales han demostrado que flunixin produce efectos favorables en ponies en los cuales se ha inyectado una toxina de *E. coli*, observándose una menor acidosis láctica y aumento del retorno venoso, previniendo además la vasodilatación del tracto gastrointestinal. Estudios posteriores diseñados para simular el curso del cólico demostraron que flunixin impidió el aumento en los niveles circulantes de tromboxano y prostaciclina inducidos por la endotoxina y mejoró las tasas de sobrevivencia de los animales tratados con el fármaco.

Farmacocinética: Luego de la administración oral o intravenosa de flunixin en caballos, el inicio de la acción se observa después de 2 h, obteniéndose el mayor efecto entre las 2 y 16 hrs. persistiendo algún efecto a las 30 hrs. Estos hallazgos clínicos son sorprendentes en vista de su corta vida media plasmática de 1,6 hrs.

La absorción de flunixin luego de la administración oral o intramuscular es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se logra dentro de 30 minutos. Luego de la administración oral presenta una biodisponibilidad del 80%, sugiriendo que la absorción del tracto gastrointestinal es casi completa.

La excreción renal contribuye significativamente a la remoción del fármaco desde el organismo. Las concentraciones en la orina de flunixin libre y conjugado son aproximadamente 40 veces superiores a las del plasma. En ratas se ha demostrado también una excreción fecal de flunixin, de tal modo que también se puede observar pérdidas a través de la bilis y las secreciones del tracto gastrointestinal.

Usos clínicos y dosis : Flunixin se recomienda para reducir la inflamación y el dolor asociados con alteraciones músculo-esqueléticas y para aliviar el dolor del cólico gastrointestinal. Es efectivo en la mayoría de los cólicos con excepción de la distensión abdominal aguda. La dosis recomendada es de 1,1 mg/kg/día vía intravenosa o intramuscular durante 5 días.

Además de sus propiedades analgésicas, y su acción sobre la endotoxemia lo hacen un agente muy efectivo en el manejo terapéutico del cólico. En el tratamiento del cólico se utiliza como dosis única intravenosa, lo que podrá ser repetida si los síntomas reaparecen.

Derivados del Acido Fenilpropionico

KETOPROFENO

Aunque es ampliamente utilizado en humanos, su uso en equinos es algo reciente y se ha utilizado para aliviar el dolor y la inflamación asociados a desórdenes músculo-esqueléticos. Se administra tanto vía intramuscular como endovenosa, en dosis de 2.2 mg./Kg. una vez al día, por 5 o más días.

Aunque el efecto primario del ketoprofeno es la inhibición de la vía de la ciclo oxigenasa, tiene un efecto adicional que no tienen otros AINE de uso en la práctica equina. Hay estudios que indican que el ketoprofeno inhibe la vía de la lipooxigenasa. Aunque esto no ha sido verificado en caballos, esta cualidad sería importante en el tratamiento de aquellas enfermedades en las cuales la producción de la vía de lipooxigenasa sea perjudicial. Los estados patológicos asociados a leucotrienos incluyen alteraciones cardiovasculares y shock, desórdenes en el sistema nervioso, alteraciones renales, en el hígado, en la piel, enfermedades inflamatorias en el intestino y en la artritis.

Usos clínicos. Está indicado para aliviar la inflamación y el dolor presentes en desórdenes musculoesqueléticos. El ketoprofeno ha demostrado ser efectivo en cuadros de artritis.

Dosis. Caballos 2.0 mg/kg i.v.

Capítulo 23

ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDES-CORTICOIDES

La denominación de corticoides o corticoesteroides, se aplica a las hormonas específicas de la corteza suprarrenal, así como a los fármacos que producen efectos análogos. Sin embargo, la corteza suprarrenal produce dos tipos principales de hormonas específicas que tienen acciones metabólicas diferentes, los **glucocorticoides**, que intervienen de preferencia en el metabolismo de los hidratos de carbono facilitando la gluconeogénesis; mientras que los **mineralocorticoides**, actúan principalmente sobre el metabolismo hidroelectrolítico facilitando la retención de agua y sodio, además de favorecer la excreción de potasio.

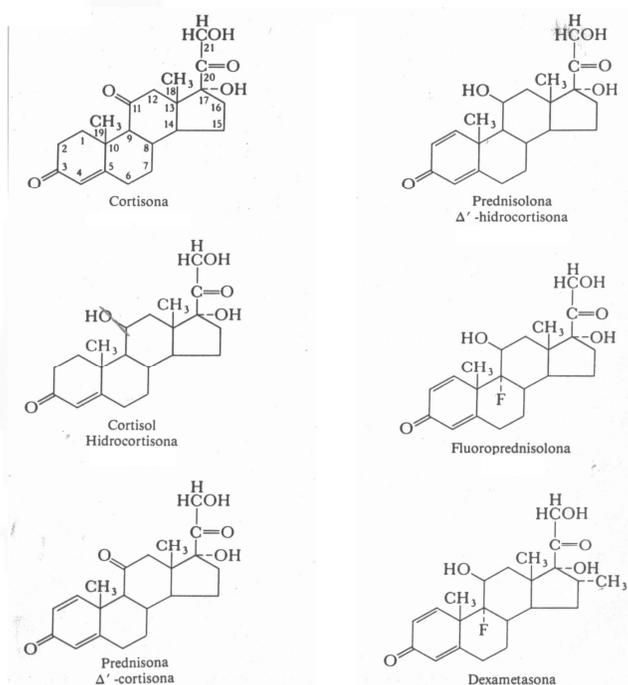


Figura 23-1. Estructura química de los corticoides.

Son compuestos sintetizados a partir del COLESTEROL, de tal manera que su anillo básico lo constituyen el Ciclopentano para que tenga efecto Glucocorticoide en esta molécula es imprescindible el doble enlace 4-5 y un grupo CO en C₃ y C₂₀. Grupos OH en C₁₁ y C₂₁.

1. CORTISOL (Hidrocortisona)	:	Cortisona con OH en C ¹¹
2. PREDNISONA	:	Cortisona con doble enlace en 1-2
3. PREDNISOLONA	:	Prednisona con OH en C ¹¹
4. 9-(alfa)Fluoroprednisolona en C ⁹	:	Prednisolona con F (alfa)
5. METILPREDNISOLONA C ⁶	:	Prednisolona con CH ₃ en C ⁶
6. TRIAMCINOLONA	:	Prednisolona con F (α) en C ⁹ y OH (α) en C ₁₆
7. DEXAMETASONA	:	Triamcinolona con CH ₃ (alfa) en C ¹⁶
8. BETAMETASONA	:	Cambia sólo la posición del CH ₃ (beta) en C ₁₆ de la Dexametasona.
9. FLUOROCORTISONA	:	Cortisol con F (alfa) en C ⁹
10. PARAMETASONA	:	Dexametasona con F (alfa) en C ⁶

Los diferentes compuesto sintéticos, resultan de modificaciones específicas en la molécula de CORTISONA tomada como modelo.

Como se aprecia en la Figura 23-1, los diferentes corticoides sintéticos resultan de modificaciones a nivel de grupos sustitutivos en la molécula original con lo cual se han logrado intensificaciones de algunos efectos y/o disminuciones de otros. Además, existen antecedentes que a nivel hepático se produce la conversión, por hidroxilación en el C¹¹, de la cortisona a hidrocortisona y de la prednisona a prednisolona; de tal manera que se plantea que sería los compuestos hidroxilados los que tienen actividad.

Mecanismo de acción: En la figura 23-2 se muestran los principales eventos involucrado en la acción biológica de los glucocorticoides.

La mayoría de los efectos de los glucocorticoides se produce por la interacción con el receptor de glucocorticoides (RG), lo que provoca la activación o represión de ciertos genes. Mientras que la activación requiere la unión del ADN con el receptor (mecanismo directo), los procesos de represión están generalmente mediados por interacción proteína-proteína con factores de transcripción (mecanismo indirecto).

Los glucocorticoides, después de entrar por difusión pasiva en las células, se unen al RG en el citoplasma (figura). El RG inactivo se encuentra en el citoplasma

formando un complejo con otras proteínas: proteínas de choque térmico 90 y 70, inmunofilinas y ciclofilinas. Cuando el glucocorticoide se une al GR, el receptor se disocia del complejo y sufre un cambio de conformación que expone un lugar de unión al ADN. Los complejos esteroide-receptor forman dímeros y se dirigen al núcleo, donde interactúan con secuencias de ADN específicas. Estas secuencias de ADN son cortas, localizadas en las zonas de regulación de genes reconocidas por el receptor activado de glucocorticoide, se denominan elementos de respuesta a los glucocorticoides (ERG) y proporcionan especificidad a la inducción o represión de la transcripción de ciertos genes por los glucocorticoides.

La inducción consiste en la formación de ARN mensajeros que activan la síntesis y la liberación de proteínas específicas, cuyas acciones median gran parte de los efectos de los corticoides. Además de las enzimas implicadas en la regulación metabólica, los GCC inducen la formación de proteínas antiinflamatorias como: *lipocortina 1*, *interleucina 10*, *antagonista del receptor interleucina 1* y *endopeptidasas neutras*. La lipocortina es una glicoproteína que antagoniza la acción de la fosfolipasa A2, también interfiere en la síntesis del factor activador plaquetario (PAF) e interviene en la formación de factores IgE, que inhiben la respuesta mediada por esta inmunoglobulina.

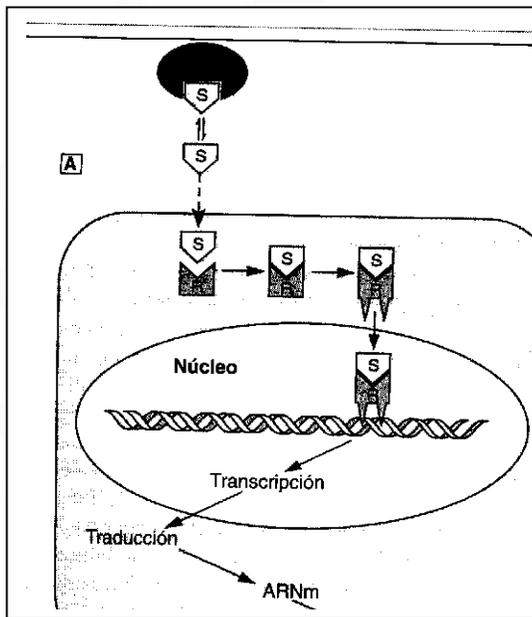


Figura 23-2. Mecanismo de acción de los corticoides. Los corticoides por ser solubles en lípidos atraviesan las membranas celulares y a nivel citoplasmático se unen a un receptor específico y así son transportados hacia el núcleo en donde se unen a la Cromatina; a este nivel interfieren en la Transcripción del RNA formándose un mRNA que posteriormente induce la síntesis de proteínas, generalmente enzimas las que modifican la función celular y la replicación de otras. También inducen la síntesis de proteínas atípicas las cuales alteran la función celular.

La **represión** producida por los glucocorticoides da lugar a la inhibición de la expresión de múltiples genes inflamatorios. Entre ellos los que codifican citocinas (moléculas que participan en la inflamación e inmunidad), colagenasa y estromelisin (enzimas que intervienen la destrucción articular), receptores y moléculas de adhesión. Estas acciones son debidas a la inhibición directa que ejerce la interacción del receptor del glucocorticoide activado con factores reguladores de la transcripción, como el factor nuclear KappaB (NF-KB) y la proteína activadora 1 (AP-1) que regulan la expresión de genes inflamatorios

Acciones Farmacológicas.

A. Acción anti-inflamatoria. Los Corticoides disminuyen los signos cardinales de la inflamación independientemente de su causa, lo que los hace ser una terapia muy socorrida en una gran variedad de inflamaciones. Los mecanismos que explicarían este efecto son:

1. Disminución de la permeabilidad capilar aumentada.
2. Supresión de la migración de polimorfonucleares al sitio de la inflamación.
3. Estabilización de las membranas lisosomales. Esto explica la disminución de la acción enzimática de proteasas y fosfolipasas a nivel del proceso inflamatorio, de tal manera que disminuye la capacidad fagocitaria.
4. Inhibición de la degranulación de mastocitos, con lo cual disminuye la cantidad de histamina a nivel local.

El efecto de los corticoides sobre procesos proliferativos, pueden explicarse por una detención en la producción del tejido conectivo. Hay franca disminución de la proliferación de fibroblastos, aún cuando no hay evidencias que existe una degradación del colágeno, se sabe que disminuye la síntesis de prolina e hidroxiprolina.

B. Efecto Inmunosupresor y Antialérgico. Los Corticoides tienen un potente efecto antialérgico, al menos se ha reportado su uso en el shock anafiláctico. Los corticoides inhiben el procesamiento del antígeno por parte del macrófago, la inmunidad mediada celularmente y la respuesta inflamatoria gatillada por la unión antígeno-anticuerpo. De hecho los corticoides tienen un marcado efecto inmunosupresor, el cual se explica sobre la base de que:

- a. Interfieren con la fagocitosis del antígeno, disminuyéndola (estabilización de las membranas lisosomales). No hay digestión y posterior procesamiento del antígeno.
- b. Disminuyen las tasas de linfocitos T por depresión del sistema linfoide.
- c. Disminuyen la síntesis de algunas proteínas que bien pudieran ser anticuerpos.

Aunque estos compuestos son utilizados mayoritariamente como anti-inflamatorios, deben conocerse la multiplicidad de otros efectos de los cuales son responsables, entre estos tenemos:

1. Metabolismos de los hidratos de carbono. Los corticoides aumentan la gluconeogénesis e inhiben la utilización periférica de la glucosa, aumentando el depósito de glucógeno a nivel hepático. Dependiendo de la intensidad de este efecto puede desencadenarse la aparición de hiperglicemia o glucosuria (diabetes corticoide). Este efecto ha sido utilizado para restituir cuadros de *cetosis* del bovino y toxemia de la preñez en ovejas.

2. **Metabolismo proteico.** En general producen catabolismo proteico con balance nitrogenado negativo, aumentando la eliminación renal de N_2 y ácido urico. Además, bloquean el anabolismo proteico, lo cual explica el retardo en el crecimiento de animales jóvenes como asimismo el retardo en la cicatrización de heridas. Además, este efecto catabólico-antianabólico para las proteínas explican la atrofia muscular, la disminución de la matriz ósea, y disminución en la génesis de anticuerpos inducidas por las terapias con corticoides.

3. **Metabolismo lipídico.** En general se plantea como poco claro, sin embargo, es evidente que los corticoides producen una redistribución grasa típica (cara de luna y cuello de búfalo) al menos en terapias prolongadas. Se describe aumento de la lipólisis con aparición de una hiperlipemia moderada, lo que se debería a un efecto indirecto producto del efecto permisivo sobre la acción de las catecolaminas. Si paralelo a un aumento de corticoides circulantes aparece una disminución de las tasas de insulina, se produce una marcada cetosis con la concomitante aparición de cuerpos cetónicos tanto a nivel plasmático como urinario.

4. **Balance hidrosalino.** Sus efectos son menores que los mineralocorticoides. Inicialmente los glucocorticoides aumentan la diuresis debido a que aumentan la filtración glomerular; pero en altas dosis y/o en terapias prolongadas se describe un claro efecto retenedor de Na^+ , con un aumento en la eliminación de K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y H_2O , además de fosfatos. Esto puede llevar a edema y alcalosis metabólica. La eliminación de Ca^{++} y fosfatos, más la disminución en la matriz ósea, explican la osteoporosis y fragilidad ósea descrita en terapias sostenidas con corticoides.

5. **Efectos sobre sistema circulatorio.** Los glucocorticoides tienen un efecto permisivo sobre la eritropoyesis, se reportan policitemias verdaderas en casos de hipercorticalismo y anemias en caso de insuficiencia adrenal.

En general hay atrofia del tejido linfoide, se produce una rápida disminución de los eosinófilos circulantes lo cual a menudo se utiliza como indicador de la intensidad de efecto en una terapia; con dosis alta en tratamientos prolongados se produce linfocitopenia. Además, aumentan los neutrófilos circulantes.

Los efectos sobre presión sanguínea son variables y serían la resultante del efecto permisivo sobre la acción de las catecolaminas y los cambios a nivel renal en el metabolismo hidroelectrolítico. En todo caso grandes dosis son usadas y con excelentes resultados en los casos de shock hipovolémico.

6. Otros efectos.

- *Aparato respiratorio de feto y parto.* Las investigaciones que demostraron el alza importante de los corticoides fetales en momentos previos al parto. Se sabe que esta alza de corticoides fetales incide en la maduración del pulmón fetal dado que promueve la síntesis y liberación de sustancias surfactantes (lecitina y fosfoinositol). Además aparecen involucrados en el aumento de la síntesis de prostaglandinas $F_{2\alpha}$, la cual juega un rol importantísimo en la iniciación de la mecánica del parto.
- *Aparato digestivo.* En monogástricos se ha comprobado que inducen aumentos en la producción de pepsina y HCl, lo que asociado a su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas lleva a un efecto ulcerogénico franco.
- *SNC.* Produce euforia manifiesta, además se plantea de que disminuyen el umbral a estímulos convulsivos.
- Se describen efectos androgénicos marcados, en casos de terapias prolongadas.

En todo caso, los efectos preponderantes y sobre los que más se ha investigado son: anti-inflamatorios, gluconeogénicos y mineralocorticoides (retención de sodio). La tabla 23-1, muestra un cuadro comparativo de los principales glucocorticoides usados en Medicina Veterinaria.

Tabla 23-1. Cuadro comparativo de la actividad anti-inflamatoria, gluconeogénica y mineralocorticoide de los glucocorticoides.

Fármaco	Actividad Anti-inflamatoria	Actividad Gluconeogénica	Actividad Mineralocorticoide.
Cortisona	4	5	100
Hidrocortisona	5-6	7	100
Prednisona	20	20	80
Prednisolona	20	20	80
Metilprednisolona	25	25	Muy baja
9- α -Fluoroprednisolona	50	80	Baja
Dexametasona	100	100	Muy baja
Flumetasona	100	100	Muy baja
Triamcinolona	100	100	Muy baja

Metabolismo de los corticoides. Se absorben en buena forma por todas las vías, pero con algunas diferencias en lo que a velocidad se refiere. Cuando se administra cortisona e hidrocortisona por vía oral las concentraciones sanguíneas máximas se logran entre 4-8 horas; en cambio vía S.C. e I.M. este nivel sanguíneo se logra entre 8-12 horas post administración.

Son transportadas en el torrente sanguíneo, unidos a proteínas plasmáticas: Transcortina (alfa-globulina) un 75% y Albumina 10-15%. Solo el 10-15% se encuentra a la forma libre, fracción que es la responsable de la multiplicidad de efectos de los corticoides. Estos conceptos revisten especial importancia en los casos en que se asocian terapias corticoidales con otros tipos de fármacos con la característica de alta unión a proteínas plasmáticas; como asimismo, en los casos de hipoproteinemias. En ambos casos se puede inducir un Cushing's iatrogénico.

La biotransformación se realiza en el sistema microsomal hepático mediante reacciones de oxidación y síntesis (glucurono-conjugación y sulfoconjugación). Los metabolitos clásico de los corticosteroides son: 17-hidrocorticoesteroide y 17-cetosteroide. La excreción de estos productos degradados se plantea que es de 70-75%, por vía renal y de 20-25% a través de fecas. La fracción de cortisol libre, experimenta reabsorción tubular en un 80-92%. La vida media del cortisol es aproximadamente 2 horas; pero a la forma de acetato esta se prolonga por alrededor de 24 horas. Los corticoides sintéticos se biotransforman y eliminan más lento que los naturales, al parecer porque las modificaciones estructurales de la molécula le hacen menos susceptibles al ataque del pool enzimático microsomal.

Usos mas frecuentes de los corticoides.

1. Inflamaciones de diversos tipos: artritis, laminitis, otitis en perro, eczemas, alergias, afecciones oculares, mastitis, etc.
1. Cetosis del bovino y toxemia de la preñez en ovejas. Sin embargo, se plantea que los resultados son inciertos, puesto que si bien se recupera el estado hipoglicémico, no hay que olvidar que también hay inhibición de la utilización de glucosa.
2. Inducción de parto.
3. Trastornos reproductivos asociados a hipercorticalismo y acción exacerbada de los estrógenos adrenales; irregularidades en estros, ovarios quísticos, ninfomanía en vacas. Grandes dosis de Dexametasona o Betametasona disminuyen las tasas de corticotropina circulantes.
4. En el tratamiento de shock.
5. Cuadros de hipersensibilidad; asma en perros, shock anafiláctico, dermatitis alérgicas severas.
6. Tratamientos antineoplásicos; linfomas.
7. Experimentalmente como inmunodepresores, en transplantes de órganos.

Principios generales en terapias con glucocorticoides. Como resultado de la multiplicidad de efectos producidos por los corticoides es necesario tener presente una serie de efectos; cuando se requiera instaurar un tratamiento:

1. El aumento de los glucocorticoides circulantes inducido por la administración exógena, ejerce una acción de retroalimentación negativa a nivel de los CRF y al parecer directamente sobre la Adenohipófisis, por lo tanto produce un desbalance en función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. De tal manera que una suspensión brusca de la terapia lleva a un hipocorticalismo, razón por la cual la suspensión de la terapia se debe hacer en forma gradual. Se recomienda además la administración corticotropina unos días antes de finalizar la terapia.
2. El efecto anti-inflamatorio es absolutamente inespecífico, además que es paliativo y en muchos casos ha resultado ser solo temporal. De esta manera se trata de una terapia categóricamente sintomática y de uso en inflamaciones de tipo crónico y de etiología poco clara.
3. Debe tenerse especial precaución con el uso de estos productos en caso de infecciones. El efecto anti-inflamatorio promueve la diseminación de los micro-organismos, creando condiciones infecciosas fulminantes. Se sugiere que en estos casos la aplicación de corticoides asociados a quimioterapia específica.
4. No debe desestimarse el efecto sobre disminución de los procesos cicatrizales. Esto por un lado contraindica los corticoides en animales sometidos a intervenciones quirúrgicas, y por otro, hay antecedentes que ha resultado ser útil para retardar la cicatrización en heridas prepuciales en toro, casos en que se deben aplicar tópicamente.
5. El uso de preparados corticoidales oftálmicos han demostrado que fácilmente puede provocar pequeñas ulceraciones de la cornea, además de producir glaucoma y cataratas. No deben ser usados solos en procesos inflamatorios oculares infecciosos.
6. Frente a la disyuntiva de la utilización de corticoides sistémicos u orales, se recomienda esta última, dado que los niveles sanguíneos logrados con aplicaciones tópicas reducen en un alto porcentaje los riesgos (1% de las cantidades colocadas en la piel de humano, se absorben).
7. La aplicación de corticoides durante la gestación, puede inducir aborto (2 a 7 mg/50 kg de betametasona inducen parto en vaca).
8. La depresión inmunológica de los corticoides debe tenerse presente para la aplicación de terapias corticoidales en animales recientemente vacunados.
9. Se describe que las terapias con corticoides elevan la virulencia y desarrollo de la fasciola hepática en corderos; apareciendo hematomas hepáticas e intensos síntomas clínicos con relación al crecimiento acelerado del parásito.

Dosis: Los glucocorticoides deben dosificarse con mucho cuidado teniendo en cuenta la gravedad del trastorno, el tiempo requerido para la terapia, la sensibilidad del individuo a la acción de los corticoides. Sin embargo, uno de los aspectos más importantes a considerar es el intervalo y la forma de

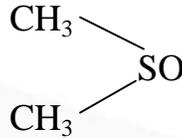
dosificación para evitar la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis por retroalimentación negativa.

Tabla 23-2. Dosis y vías de administración de antiinflamatorios esferoidales en las diferentes especies.

Fármaco	Especie	Dosis
Cortisona acetato	Equinos y bovinos	1000-150 mg/día i.m. 50-250 mg en bursa, tendón o cápsula articular.
	Perros	2,5 mg/Kg i.m., por vía oral dividir en 3 -4 dosis
Prednisona	Equinos y bovinos	100-300 mg/día 50-250 mg en bursa, tendón o cápsula articular.
	Perros	0,5-2 mg/Kg. Día oral o i.m.
Hidrocortisona		Idem prednisona, vía oral, i.m. o i.v.
Prednisolona		Idem. Prednisona, vía oral o parenteral tiene la misma eficacia
Dexametasona	Bovinos	5- 20 mg/día oral o v i.m.
	Caballos	2,5- 5 mg/día i.m o 5- 10 mg/día oral
	Perros y gatos	0,125- 1 mg/ día i.m. u oral, reducir la dosis en días sucesivos.
Betametasona	Perros	1,25- 2,5 mg/ Kg i.m. cada 3 a 6 semanas.
	Caballos	5-10 mg/kg i.-articular c/3 semanas
Flumetasona	Equinos- bovinos	1,25-5 mg/día i.v., i.m o i.articular.
	Perros	0,0625- 0.25 mg/día, i.m.,i.v., s.c. u oral
	Gatos	0,03125- 0,125 mg/día. i.v., i-m. o i. articular

Fármacos misceláneos usados como antiinflamatorios.

DIMETILSULFOXIDO



El Dimetil Sulfóxido (DMSO $(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$), es un solvente polar que se mezcla fácilmente con agua, alcohol y muchos solventes orgánicos. Puede actuar tanto como oxidante o reductor y es extremadamente higroscópico. Desde que en 1964 se reportara su capacidad para atravesar la piel intacta, la investigación y usos clínicos de DMSO han revelado una serie de propiedades farmacológicas y terapéuticas habiéndose catalogado más de 30 acciones farmacológicas primarias.

Acciones del DMSO. Sin duda la acción antiinflamatoria de DMSO sea la más ampliamente reconocida y utilizada. Existen numerosos reportes clínicos confirmando su eficacia antiinflamatoria habiéndose probado en una variedad de especies animales. Si bien se ha visto que este efecto tiene sus limitaciones pues DMSO ha mostrado ser poco efectivo en la reducción del edema secundario a la inflamación experimentalmente inducida por irritación química o lesión térmica.

Los mecanismos de acción de la droga son complejos y no totalmente claros.

- DMSO bloquea la formación de PGs en las células del tejido dañado atrapando radicales hidroxilo y oxígeno liberados por los neutrófilos en el curso de la inflamación, con lo cual se bloquea la reacción inflamatoria y la producción de dolor en el tejido.
- Se ha reportado también una inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares y monocitos hacia el sitio de la inflamación, efecto que habrá que tener en cuenta en el momento de aplicar DMSO frente a una inflamación inducida por agentes infecciosos, por la interferencia inmunitaria que significa suprimir la llegada de granulocitos a un área infectada.
- DMSO puede reducir la fibroplasia pues solubiliza al colágeno e inhibe la proliferación de fibroblastos en los tejidos dañados. Esta propiedad de la droga permite su aplicación en intervenciones quirúrgicas, infecciones o traumas con el fin de evitar la formación de adherencias fibrosas, o en el

tratamiento tópico de soluciones de continuidad en equinos con el fin de evitar la formación de queloides.

- Otro aspecto del efecto antiinflamatorio de DMSO es su capacidad de favorecer la estabilización de las membranas lisosomales por los glucocorticoides. Se ha reportado que DMSO puede disminuir 1.000 veces la cantidad de cortisona circulante requerida para estabilizar la membrana lisosomal. La combinación de DMSO con corticoides es una posibilidad terapéutica de consideración en el tratamiento de diversas inflamaciones.

Una solución al 10% infundida a las bolsas guturales o en la nasofaringe en caballos es útil en caso de neumonía persistente y bronquitis alérgicas. En casos de pleuritis se ha usado DMSO 20% e.v. o intrapleurales mostrando un efecto muy positivo al causar la reabsorción del líquido pleural y reducción del dolor pleural, disminuyendo además la inflamación y la exudación.

También se han obtenido excelentes resultados con la aplicación tópica de DMSO 90% para aliviar el dolor y el edema asociado a las reacciones adversas de la vacunación, infecciones perivasculares irritantes, bursitis, sinovitis, tendinitis y periostitis metacarpal.

DMSO tiene un efecto analgésico agregado al bloqueo de las PG, ya que ejerce un bloqueo directo y reversible sobre las fibras C de los nervios periféricos no mielinizados. En suma ejerce una acción analgésica comparable en magnitud con la de la morfina pero con una duración 3 veces superior.

Se ha postulado que DMSO protege la integridad del endotelio vascular endotoxémico ya sea por captación de radicales liberados desde los neutrófilos bajo la influencia de las endotoxinas o bien por el bloqueo de la biosíntesis de PGs y la subsiguiente formación de tromboxano A₂. Por esta razón puede presentar ventajas en el manejo de laminitis y coagulación intravascular diseminada en equinos.

DMSO también ha demostrado eficacia protegiendo una variedad de tejidos del daño inducido por la isquemia. Este efecto estaría dado por una leve vasodilatación inducida por una liberación de histamina por parte de los tejidos bajo efecto de DMSO. Se sugiere entonces el uso de DMSO en el tratamiento médico o quirúrgico de accidentes gastro-intestinales tales como dilatación gástrica, torsiones, puede ser de utilidad terapéutica .



Capítulo 24

HISTAMINA Y ANTIHISTAMINICOS

HISTAMINA

Es una sustancia endógena, que proviene de la decarboxilación de la histidina por acción de la enzima histidina-decarboxilasa que se encuentra en altas concentraciones en a lo menos 3 sitios importantes: células cebadas y basófilos circulantes, la mucosa gastrointestinal y el SNC.

Se encuentra ampliamente difundida en diversos tejidos animales, sin embargo su concentración varía de una especie a otra, así por ejemplo se encuentra en concentraciones elevadas en la sangre de caprinos y conejos mientras que en el caballo, perro, gato y rata la concentración sanguínea es baja. Generalmente se encuentra en los tejidos dañados, o extractos de tejidos en descomposición y en ingesta putrefacta rica en proteínas.

A nivel celular, la histamina se encuentra unida a sustancias ácidas como la heparina, la que es acumulada en el interior de gránulos, principalmente en las células cebadas y basófilos.

Diversos factores son capaces de liberar histamina entre los más destacados están: trauma mecánico, frío y calor, radiaciones ultravioleta, sustancias químicas, etc. En general, es la reacción antígeno anticuerpo que en presencia de Ca^{++} produce más frecuentemente la liberación de histamina. Además, diversos fármacos son capaces de producir liberación de histamina: alcaloides (curare, morfina, atropina), aminas simpaticomiméticas, procaína, penicilinas, tetraciclinas, etc. También, diversas toxinas y venenos son capaces de inducir liberación de histamina.

Efectos farmacológicos. Las principales acciones farmacológicas de la histamina se ejercen en el aparato cardiovascular, los músculos lisos, diversas glándulas exocrinas, el sistema inmunitario y las terminaciones nerviosas.

A nivel cardiovascular produce hipotensión, que se debe a vasodilatación capilar (a nivel periférico) con relajación de los esfínteres precapilares y contracción de ciertas venas eferentes. Esta vasodilatación se acompaña de un aumento en la permeabilidad de los endotelios vasculares con extravasación de plasma y proteínas hacia el espacio intersticial, lo que produce una disminución en la presión oncótica intravascular.

En el corazón, los efectos son de menos importancia, se observa taquicardia, tanto por acción directa como acción refleja producto de la estimulación de los baroreceptores debido a la hipotensión.

Histamina, produce contracción del intestino, útero y músculo liso bronquial. Sin embargo, existe gran variabilidad en la susceptibilidad de las especies a esta acción, como se muestra en la tabla.

Tabla 24.1. Efectos de la Histamina sobre diversos músculos lisos en las diferentes especies.

Especie	Arteriolas Pulmonares	Músculo Liso Bronquial	Músculo Liso Uterino	Presión Arterial
Hombre	+-	++	+	-
Perro	+	++	+	-
Gato	+	+	+	+-
Rata	+-	+	-	+-
Conejo	++	+	+	+
Cuy	+-	+++	+	+

+ : Contracción o ↑ Presión. - : Relajación o ↓ Presión +- : Efecto no significativo

Las glándulas exocrinas responden a la acción de la histamina en el siguiente orden decreciente: secreción gástrica, salival, pancreática, bronquial y lacrimal. Sin embargo, solo la secreción gástrica de ácido clorhídrico y en menor grado la secreción de pepsinógeno, es de importancia fisiológica o farmacológica.

En las terminaciones nerviosas de la piel, la histamina produce un doble efecto, según su concentración y la zona donde se administra, en la superficie y en concentraciones bajas origina prurito y en concentraciones altas y en zonas más profundas ocasiona dolor.

Receptores de Histamina. Es sabido que la histamina ejerce su efecto directamente sobre la glándula exocrina o el músculo liso, independiente de la innervación. Debido a que se conocen antagonistas específicos que bloquean los efectos de la histamina sin interferir en los efectos de las catecolaminas o la acetilcolina, se postuló la presencia de receptores específicos a histamina, siendo los más caracterizados los H₁, H₂ y H₃.

Según los efectos estos receptores pueden ser clasificados en 2 categorías. Los receptores H₁, serían los responsables de la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso bronquial e intestinal. También se encuentran en terminales nerviosos sensitivos.

Los receptores H₂, regulan la secreción gástrica de HCl y algunos efectos menores tales como la estimulación cardiaca. Mientras que los receptores H₃, se

encuentran principalmente en el SNC, predominantemente en un nivel presináptico y su activación puede inhibir la síntesis o la liberación de histamina.

Tabla 24-2. Acciones fisiológicas mediadas por receptores de histamina.

Receptores H ₁	Receptores H ₁ y H ₂
<p>EXCRECION EXOCRINA</p> <p>Aumento de mucus nasal y bronquial</p> <p>MUSCULO LISO BRONQUIAL</p> <p>Contracción de bronquiolos → ASMA ↓ Disminución de la capacidad de los pulmones.</p> <p>MUSCULO LISO INTESTINAL</p> <p>Aumento de motilidad → diarrea</p>	<p>SISTEMA CARDIOVASCULAR</p> <p>Disminución de la presión sanguínea por reducción de la resistencia periférica.</p> <p>Cronotropismo positivo (mediado por receptores H₂)</p> <p>Inotropismo positivo (mediado por receptores H₁ y H₂)</p> <p>PIEL</p> <p>Dilatación de capilares y aumento de la permeabilidad vascular con salida de líquidos y proteínas hacia los tejidos.</p>
Receptores H ₂	Receptores H ₃
<p>ESTOMAGO</p> <p>Estimulan la secreción de ácido clorhídrico</p>	<p>SNC-presinápticos</p> <p>Inhiben la liberación de histamina.</p>

Mecanismo de acción: Los receptores H₁ se encuentran acoplados a la fosfolipasa C y su activación hace que se forme inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG) a partir de los fosfolípidos de la membrana celular. El IP₃ ocasiona liberación rápida de iones Ca⁺⁺ desde el retículo endoplásmico. El DAG activa la proteínacinas C, en tanto que el Ca⁺⁺ activa las proteínacinas dependientes del complejo calcio/calmodulina y de la fosfolipasa A₂ en la célula blanco para activar la cascada del ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas.

Los receptores H₂ guardan relación con la estimulación de la adenil ciclasa y por consecuencia con la activación de la proteincinasa dependiente de AMPc en la célula blanco. Los receptores H₃ están acoplados a proteínas G y tienen efecto directo sobre la permeabilidad de las células al Ca⁺⁺.

ANTIHISTAMINICOS

Las acciones farmacodinámicas de la histamina pueden ser antagonizadas por: (1) antagonistas fisiológicos; (2) inhibidores de la liberación y (3) antagonistas competitivos.

1. **Antagonistas fisiológicos:** Las aminas simpaticomiméticas como adrenalina, isoproterenol, efedrina, etc., producen efectos fisiológicos opuestos a la histamina restableciendo la función. Son particularmente importantes en el shock anafiláctico, constituyendo los fármacos de 1ª elección. Otro antagonista fisiológico lo constituye la aminofilina (xantina), que es efectiva en el tratamiento del asma bronquial.
2. **Inhibidores de la liberación:** son fármacos que reducen la degranulación de las células que contienen histamina, sobretodo las *células cebadas* y los *basófilos*. Entre los fármacos de este grupo se encuentran el *cromoglicato sódico* y el *ketotifeno*.
3. **Antagonistas farmacológicos competitivos o antihistamínicos:** son fármacos que al ocupar los receptores específicos de la histamina, evitan que ésta pueda ejercer sus efectos. Estas sustancias son los llamados antihistamínicos (anti H₁ , anti H₂ y anti H₃):

Antihistamínicos H₁: Los fármacos de este grupo tienen una estructura química fundamental característica formada por una etilamina sustituida, las que pueden ser clasificadas en varios grupos, cada uno de los cuales tienen alguna característica farmacológica en común. Estos grupos son los siguientes (Tabla 24-3):

Tabla 24-3. Antihistamínicos antiH₁ de primera generación.

Derivados de la etanolamina Clorhidrato de difenhidramina (Benadryl), Dimenhidrato clorotefilinato (Dramamine)
Derivados de la etilendiamina Tripelenamina (Pyribenzamine)
Derivados de la fenotiazina Prometazina (Phenergan)
Derivados de alquilaminas Clorofeniramina (Chlor-Trimeton)
Derivados de la piperazina Clorociclizina (Diparalene)

Mecanismo del acción. Estos fármacos inhiben en forma competitiva y reversible los receptores farmacológicos H₁ de histamina, los que ocupan con actividad intrínseca nula. Estos antagonistas son más efectivos en prevenir los efectos de la histamina que en revertirlos. Se han dividido en agentes de primera y segunda generación, en función de su liposolubilidad y, por tanto, su capacidad de atravesar la BHE. Los de primera generación (Tabla 24-3), presentan una acción menos selectiva bloqueando además receptores colinérgicos y serotoninérgicos en el SNC, lo cual da lugar a un efecto sedante. Los de segunda generación, son menos liposolubles, no atraviesan la BHE, su acción es más duradera y tienen menos efectos sedantes.

Efectos farmacológicos:

Acción antihistamínica. En el aparato cardiovascular, contrarrestan el efecto vasodilatador y el aumento de la permeabilidad vascular producidos por histamina, por lo tanto inhiben el efecto hipotensor. Además, impiden el efecto constrictor de la musculatura lisa bronquial, intestinal y uterina. También contrarrestan la urticaria y la formación de edema en respuesta a la injuria, antígenos, alérgenos o drogas histaminoliberadoras. Reducen el prurito y la picazón en las reacciones alérgicas. Sin embargo, no bloquean los efectos de la histamina sobre la secreción gástrica a pesar de que la secreción salival puede ser bloqueada.

Los antihistamínicos H₁ tienen efectos ansiolíticos moderados por efecto a nivel subcortical donde bloquean los efectos de la acetilcolina.

Vías administración. Se absorben satisfactoriamente luego de la administración oral en monogástricos pero no en rumiantes. Los efectos generalmente se producen a los 20-45 minutos y su duración se prolonga por alrededor de 3-12 horas. La administración intravenosa provoca efectos inmediatos pero no es recomendada debido a que generalmente produce estimulación del SNC, siendo la vía intramuscular la más adecuada.

Usos clínicos. Es conveniente destacar que la terapia con antiH₁ es sólo sintomática; no afecta los factores que desencadenan la liberación de histamina, sólo se antagonizan los efectos. Por esta razón es importante que mantenga la terapia con antihistamínicos hasta que se eliminen los agentes etiológicos.

Estos fármacos son usados en ciertas reacciones alérgicas y combinados con algunos antagonistas fisiológicos en el shock anafiláctico. También, han sido utilizados en el tratamiento de prurito, urticaria, dermatitis, eczemas, picaduras de insectos, laminitis de tipo nutricional, enfisema pulmonar, mioglobulinuria o azoturia paroxísticas en caballos. También, han demostrado buena efectividad

en el tratamiento del asma bovina (enfisema pulmonar), algunos tipos de meteorismo y acetonemia en rumiantes; mastitis y metritis séptica, retención de placenta, toxemia de la preñez y edema del intestino en cerdos. En general la acción de estos fármacos es de carácter sintomático.

En clínica veterinaria se utilizan también para controlar los vómitos y las nauseas debidas al movimiento durante el transporte de animales- Los mas utilizados son la prometazina, el dimenhidrato y la difenhidramina.

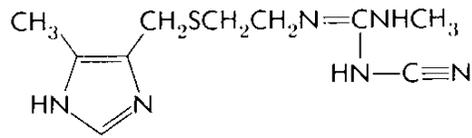
Efectos colaterales. Entre los efectos más frecuentes descritos para estos fármacos se destacan: sedación o excitación, disturbios gastrointestinales, acciones parasimpaticolíticas, propiedades alergénicas y efectos teratógenos.

Tabla 24-4. Dosis de antagonistas antiH₁ en animales.

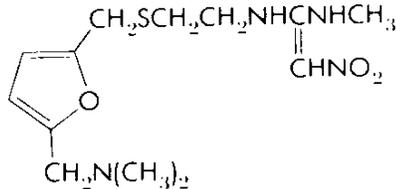
<i>Fármaco</i>	<i>Perro</i>	<i>Gato</i>	<i>Caballo</i>	<i>Bovino</i>
Clorfeniramina	1-2 mg/kg cada 12 h PO	1-2 mg/kg cada 12 h PO		
Difenhidramina	1-4 mg/kg cada 8-12 h PO 2mg/kg cada 12h. IM	2 mg/kg cada 12 h. IM 2-4 mg/kg cada 8 h PO	0.5-1mg/kg	0.5-1mg/kg IM o IV
Dimenhidrato	1-1.5 mg/kg y hasta 8 mg/kg cada 8h PO	1-1.5 mg/kg y hasta 8 mg/kg cada 8h PO	1- 1.5 mg/kg IM o SC	1- 1.5 mg/kg IM o SC
Prometacina	0.2-1 mg/kg cada 8h PO ó IM	0.2-1 mg/kg cada 8h PO ó IM	0.2-1 mg/kg cada 8h IV ó IM	0.2-1 mg/kg cada 8h IV ó IM
Astemizol	2.5-10 mg/kg cada 24 h., PO	2.5-10 mg/kg cada 24 h., PO		

Antihistamínicos H₂

Los antagonistas del receptor H₂ incluyen a *cimetidina*, *ranitidina* y *famotidina*. Los efectos antisecretores de estos fármacos son beneficiosos en el tratamiento de las úlceras y otras afecciones hipersecretoras gástricas.



Cimetidina



Ranitidina

Son fármacos que son capaces de bloquear la acción de la histamina sobre la secreción gástrica. Químicamente son análogos de la histamina con una cadena lateral modificada.

El mecanismo de estos fármacos consiste en bloquear la acción de la histamina a nivel de receptores ubicados en las glándulas del estómago y el corazón, ejerciendo un antagonismo de tipo competitivo.

Por lo tanto, sus efectos principales consisten en reducir el volumen y acidez de la secreción gástrica independiente del estímulo para la secreción o del estado fisiológico del individuo. Es decir, en sujetos normales y en pacientes con enfermedad péptica, la secreción del estómago puede ser estimulada más allá del nivel basal por la insulina (mediada vagalmente), los alimentos, la gastrina, los medicamentos parasimpaticomiméticos, la cafeína y la histamina, los que son bloqueados por los antagonistas H₂ como Cimetidina.

Farmacocinética. Cimetidina y ranitidina son bien absorbidas después de la administración oral. Las concentraciones máximas se logran entre los 45 y 75 minutos. La presencia de alimentos disminuye y retarda su absorción dando un efecto más tardío.

Usos clínicos. Clínicamente, la acción más importante de los antiH₂ es la inhibición de la secreción gástrica de HCl. Por lo tanto, las indicaciones clínicas más importantes son cuadros de gastritis y úlceras gastroduodenales.

Efectos colaterales. La toxicidad de los antiH₂ es muy baja; con dosis altas y de manera continua pueden llegar a producir algunos signos menores como

vómito, malestar epigástrico o diarrea. En otros casos es posible la aparición de cefalea, constipación y obviamente se puede inducir dispepsia.

La cimetidina bloquea el complejo enzimático asociado al citocromo P450 por lo que reduce el metabolismo oxidativo de otros fármacos. Además, reduce la absorción de fármacos que dependen de la acidez para su absorción como el ketoconazol. Además, posee efectos antiandrogénicos.

La ranitidina tiene una mayor potencia antagonista y una acción más prolongada (12 a 24 horas) que la cimetidina y prácticamente carece de efectos colaterales.

Tabla 24-5. **Dosis de antagonistas antiH₂ en animales.**

<i>Fármaco</i>	<i>Perro</i>	<i>Gato</i>	<i>Caballo</i>	<i>Bovino</i>
Cimetidina	5-10 mg/kg cada 6-8-12 h PO	5-10 mg/kg cada 6-8 h PO	15-20 mg/kg cada 8 h PO	8-16 mg/kg cada 8 h PO
Ranitidina	0.5-4 mg/kg cada 8-12 h PO	3.5 mg/kg cada 12 h. PO 2.5 mg/kg cada 12 h. IV	6.6 mg/kg cada 8 h PO.	

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de C

Capítulo 25

SULFONAMIDAS, NITROFURANOS Y QUINOLONAS

SULFONAMIDAS

Sulfonamida es un término genérico que sirve para designar a compuestos químicos derivados del para-amino-bencenosulfonamida que se caracterizan por ser agentes quimioterápicos con marcada actividad antibacteriana.

Historia: La primera Sulfa fue sintetizada en el año 1908 por un químico alemán de apellido Gelmo, interesado en la síntesis de colorantes. Fue solo en el año 1935 que se le dio importancia como agente quimioterapéutico, al demostrarse que un derivado de la sulfanilamida, el Prontosil rojo, era efectivo en proteger al ratón de la infección estreptocócica. Posteriormente, se demostró que el Prontosil rojo liberaba en el organismo al compuesto activo que era la sulfanilamida. A partir de entonces se han sintetizado una serie de compuestos con actividad antimicrobiana similar, pero que difieren en sus propiedades farmacocinéticas.

Estructura Química: La estructura química de las principales sulfas se muestran en la figura 25-1.

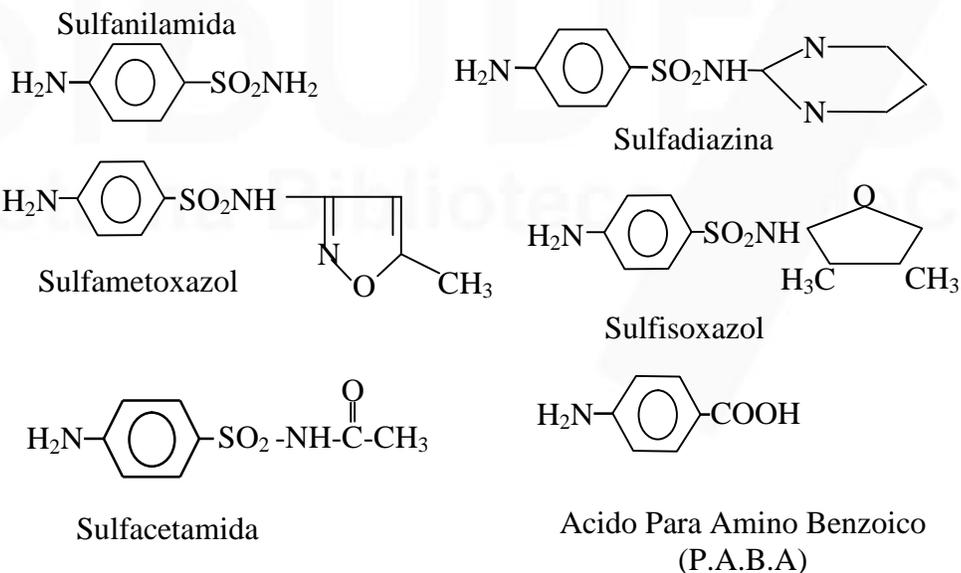


Figura 25-1. Estructura química de las sulfonamidas y del ácido paraaminobenzoico (PABA)

Espectro Antimicrobiano: Las sulfonamidas poseen un amplio espectro de actividad antibacteriana, siendo efectivas tanto sobre microorganismos gram-positivos como gram-negativos. Entre los microorganismos susceptibles a las sulfas se encuentran los indicados en la Tabla 25-1:

Tabla 25- 1: Principales microorganismos sensibles a sulfas.

Bacilos gramnegativos	Cocos gramnegativos
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Grupo coli</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Shigellas</i>	Cocos grampositivos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Aerobacter aerogenes</i>	<i>Staphylococcus albus</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Actinomicetos	Bacilos grampositivos
<i>Actinomices bovis/hominis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>
Protozoos	<i>Clostridios</i>
<i>Toxoplasmas</i>	<i>Corynebacterium pyogenes</i>
<i>Eimerias</i>	

También presentan una alta eficacia frente a protozoos como *Toxoplasmas* y coccidias.

Mecanismo de Acción: Las sulfonamidas presentan una actividad de tipo bacteriostática, por lo tanto requieren de la participación de los mecanismos celulares y humorales de defensa del huésped para el éxito de la terapia antiinfecciosa. La teoría más aceptada que explica la acción antimicrobiana de las sulfas es la propuesta por Woods y Fields, que se basa en el antagonismo de tipo competitivo que ejerce la sulfa sobre el ácido para aminobenzoico (PABA) de la bacteria, que es un constituyente importante en la síntesis de ácido fólico una sustancia esencial para la multiplicación de la bacteria. La similitud química entre el PABA y la sulfa (figura 1) hace que exista un antagonismo de tipo competitivo entre ellas. La bacteria al incorporar la sulfa no es capaz de sintetizar el ácido fólico necesario para la síntesis de purinas y pirimidinas, constituyentes importantes de los ácidos nucleicos los cuales son utilizados en la multiplicación bacteriana.

En forma específica las sulfas son inhibidores competitivos de la enzima bacteriana dihidropteroico sintetasa responsable de la síntesis del ácido dihidropteroico que es el precursor inmediato del ácido fólico. Aquellos gérmenes que necesitan sintetizar su propio ácido fólico son sensibles a la

acción de las sulfas, mientras que aquellos que lo incorporan a su metabolismo ya preformado del medio son resistentes. La acción bacteriostática de las sulfonamidas se puede revertir por la remoción de la droga o por un exceso de PABA (exudado, tejido necrótico, heridas, pus, etc.)

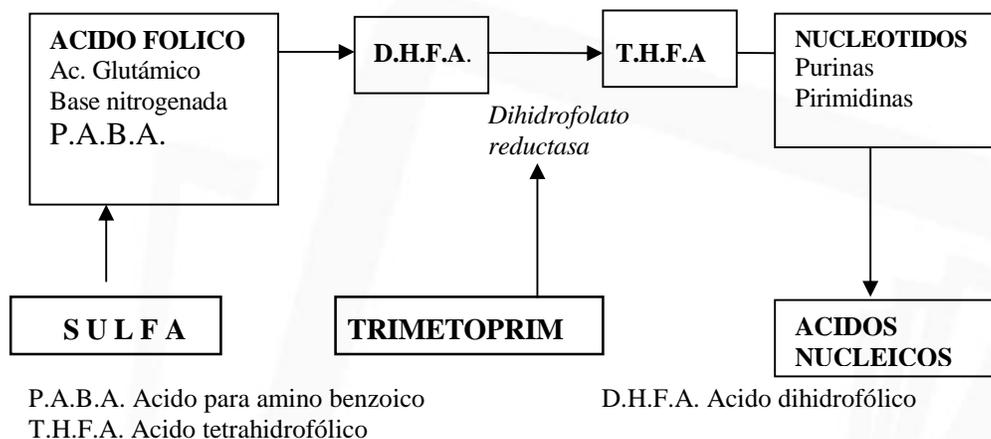


Figura 25-2. Mecanismo de acción propuesto para las sulfas y la asociación sulfa/trimetoprim.

Farmacocinética: Las sulfonamidas disponibles son esencialmente idénticas en espectro de actividad antimicrobiana y difieren principalmente en sus características de absorción, distribución, solubilidad y duración de sus efectos. De acuerdo a estas características las sulfas pueden clasificarse según el esquema propuesto en la Tabla 25-2.

Tabla 25-2. Clasificación de las sulfas según características de absorción y excreción

ABSORVIBLES	
<i>ABSORCION Y EXCRECION RAPIDA</i>	
SULFAMERAZINA	SULFADIAZINA
SULFAMETAZINA	SULFISOXAZOL
SULFAMETOXAZOL	
<i>ABSORCION RAPIDA Y EXCRECION LENTA</i>	
SULFAMETOXIPIRIDAZINA	SULFADIMETOXINA
SULFAMETER	SULFAQUINOXALINA
<i>NO ABSORVIBLES</i>	
SULFAGUANIDINA	FTALILSULFATEAZOL
SUCCINILSULFATEZOL	

Absorción: Con excepción de las sulfas diseñadas para ejercer su acción en el intestino (sulfas no absorbibles), ellas se absorben desde el tracto gastrointestinal especialmente en los monogástricos y en el hombre, mientras que en los rumiantes la absorción por esta vía es más lenta, debido principalmente a que en el pH ácido del rumen las sulfonamidas por ser compuestos anfóteros tienden a permanecer en altas concentraciones a ese nivel cuando son administradas por vía oral; más aún, se logran concentraciones significativas en el rumen luego de la administración de sulfas por vía intravenosa.

Las sulfas no absorbibles por vía oral se utilizan para obtener un efecto local en el tratamiento de infecciones entéricas, de entre ellas se destacan Succinilsulfateazol, Talilsulfateazol y Sulfaguanidina. Aunque la mayoría de las sulfas se absorben rápidamente desde el tracto gastrointestinal, se presentan algunas diferencias entre especies en la velocidad de absorción como se muestra en la Tabla 25-3.

Tabla 25-3. Vida media (h.) de absorción de las sulfamidas administradas por vía oral en bovinos, ovinos y cerdos

FARMACO	ESPECIE		
	BOVINOS h.	OVINOS h.	CERDOS h.
Sulfatiazol	10.3	26.0	0.8
Sulfadiazina	10.1	0.8	0.1
Sulfameracina	6.7	1.6	0.4
Sulfametacina	6.1	---	0.5
Sulfapiridina	---	2.2	1.0
Sulfadimetoxina	9.1	1.9	0.2
Sulfaetixipiridacina	2.0	1.2	---

Distribución: Una vez que las sulfonamidas han sido absorbidas hacia el torrente sanguíneo se distribuyen a los diferentes tejidos y líquidos del organismo. Esta distribución puede estar influenciada por el grado de ionización de la sulfa, el flujo sanguíneo tisular, la presencia de barreras específicas que dificultan su difusión y el porcentaje de unión a las proteínas del plasma.

Las sulfas unidas a las proteínas del plasma no tienen actividad antibacteriana y no atraviesan las membranas. Existen diferencias en el grado de unión a proteínas entre las diferentes sulfas que determinan características de biotransformación y excreción diferentes. Por ejemplo, las sulfas de absorción

y excreción rápida se unen en un bajo porcentaje a las proteínas, mientras que las sulfas de acción prolongada presentan un mayor porcentaje de unión a las proteínas del plasma.

Metabolismo: Las sulfas son ampliamente metabolizadas en el organismo animal. Se han demostrado procesos de acetilación, oxidación, conjugación con sulfato o con ácido glucurónico y rotura de sus anillos heterocíclicos. Sin embargo, los procesos de acetilación son los más importantes en la degradación de las sulfas. No obstante, en el perro la capacidad de acetilar las sulfas está disminuida por lo que éstas son biotransformadas por otros mecanismos. Las sulfas o sus metabolitos se conjugan frecuentemente con el ácido glucurónico y con los sulfatos, la cual ocurre en los sitios donde previamente ha habido una hidroxilación o en las posiciones N1 o N4.

Excreción: La orina constituye la principal vía de excreción de las sulfas. También se describe un grado importante de eliminación por vía biliar, la leche y el sudor. La cantidad de fármaco eliminado en la orina depende de la sulfamida administrada y de la especie a la que se administra.

Concentraciones sanguíneas: La eficacia de una sulfa se relaciona, en cierto grado con la concentración que ella alcance en la sangre. Se ha demostrado que concentraciones sanguíneas entre 5 y 15 mg/100 ml se estiman seguras y eficaces que no producen reacciones adversas en los animales.

VIAS DE ADMINISTRACION:

Oral: Existe una gran variedad de formas farmacéuticas de administración oral entre las que se incluyen tabletas, bolos, soluciones, premezclas y polvos solubles en el agua. La administración oral de sulfas en rumiantes puede producir alteraciones en la flora del rumen. Además su administración prolongada puede producir deficiencia de vitamina K.

Intravenosa: Se utiliza esta vía solo en el tratamiento de infecciones agudas. La vía intravenosa permite lograr rápidamente concentraciones terapéuticas en la sangre. Sin embargo, la duración del nivel sanguíneo de la concentración mínima efectiva es más corta que cuando se administra por vía oral, debido a una rápida excreción. La administración intravenosa continua no es aconsejable. Una vez que se ha establecido la concentración en la sangre esta debe mantenerse con administración oral. Dado que todas las sulfas tienen un mecanismo bacteriostático común no es preciso utilizar la misma sulfa por vía

oral que la empleada por vía intravenosa.

Intramuscular: Solo pueden administrarse por esta vía soluciones tamponadas a pH neutro de sulfas, ya que soluciones fuertemente alcalinas de sales sódicas producen irritación y necrosis tisular. La absorción por vía intramuscular es rápida y las concentraciones sanguíneas terapéuticas se establecen una hora después de la administración.

Tópica: La aplicación tópica de sulfamidas para el control de infecciones en heridas no debe tomarse en consideración puesto que la sangre, el pus y los productos de destrucción celular que existen en el foco de la herida disminuyen la eficacia antibacteriana.

Reacciones adversas: Después de la administración prolongada o en dosis altas algunas sulfas pueden provocar problemas de cristalización de estas o de sus metabolitos en los túbulos renales. Las secuelas más comunes son cristaluria, hematuria y obstrucción de los túbulos renales. La disminución del consumo de agua y la acidificación de la orina aumentan los problemas de cristalización.

Es posible disminuir o evitar la frecuencia de problemas de cristaluria aumentando la ingesta de agua, utilizar sulfas de excreción lenta y administrar alcalinizadores urinarios. También se puede reducir el daño renal al utilizar una mezcla de 2 o 3 de estos compuestos. Cuando se administran varias sulfamidas al mismo tiempo, sus acciones antibacterianas se suman pero la solubilidad urinaria de cada una de ellas no se ve afectada por la presencia de las otras (ley de independencia de solubilidad).

Otras reacciones adversas que se han descrito son:

Digestivas: náuseas, vómito, anorexia, salivación.

Hemáticas: agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.

Hepáticas: ictericia, hepatitis.

Cutáneas: dermatitis, fotosensibilización.

Alergicas: urticarias, fiebre.

ASOCIACION DE SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIM

La combinación de trimetoprim y una de las varias sulfonamidas se encuentran disponibles desde el año 1968, para el tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre y animales. Estas combinaciones son bien absorbidas

desde el tracto gastrointestinal y están disponibles como tabletas o suspensiones para administración oral. También existen soluciones inyectables. Las sulfamidas más frecuentemente asociadas a trimetoprim son sulfametoxazol y sulfadiazina.

Espectro Antibacteriano: El espectro antibacteriano del trimetoprim es similar al del sulfametoxazol aunque es generalmente 20 a 100 veces más potente. La mayoría de los organismos grampositivos y gramnegativos son susceptibles a trimetoprim pero se puede desarrollar rápidamente resistencia cuando la droga se utiliza sola. Generalmente, la combinación de trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMZ) es bactericida.

Actividad antimicrobiana

Susceptibles

Gram-positivos: *S. aureus*, *Streptococcus sp.*, *Actinomyces sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Erysipella rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*.

Gram-negativos: *Actinobacillus sp.*, *Bordetella sp.*, *Brucella sp.*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, *Yersinia sp.*, *Haemophilus sp.*, *Pasteurella sp.*

Anaerobios: *Actinomyces sp.*, *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*, algunos *Clostridium sp.*, y *Chlamydia sp.*

Resistentes: *Rickettsias*, *Leptospira sp.*, *P. aeruginosa* y *Mycoplasma sp.*

Mecanismo de Acción: La acción antimicrobiana de la combinación resulta de sus acciones sobre dos etapas de la vía enzimática que lleva a la síntesis de ácido tetrahidrofólico (Figura 25-2). La sulfa inhibe la incorporación del PABA en la molécula de ácido fólico y el trimetoprim impide la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato ya que es altamente selectivo en inhibir a la enzima dihidrofolato reductasa. El tetrahidrofolato es esencial para las reacciones de transferencia de unidades de carbono durante la síntesis de ácidos nucleicos. Existe una relación óptima de las concentraciones de estos dos agentes para obtener un sinergismo, para la mayoría de los microorganismos, esta razón es de 20 partes de sulfametoxazol por 1 de trimetoprim.

Ventajas de la combinación sulfa / trimetoprim:

- a) Se obtiene un sinergismo evidente.
- b) Permite disminuir la dosis de ambos componentes lo cual disminuye la incidencia de reacciones adversas.
- c) Cada uno de los antibacterianos son bacteriostáticos y la mezcla de ellas generalmente es bactericida.
- d) Mantienen su eficacia en bacterias que se han hecho resistente a la sulfa.

FARMACOCINETICA: Trimetoprim es una base orgánica débil, predominantemente no ionizada en el plasma, soluble en lípidos y capaz de penetrar fácilmente las barreras celulares para ser ampliamente distribuido. Los niveles terapéuticos se logran cerca de una hora después de la administración oral o parenteral y, al menos en especies de laboratorio, concentraciones particularmente altas son logradas en riñones, hígado y pulmones. Trimetoprim es excretado inalterado en la orina y parcialmente metabolizado después de la biotransformación en el hígado, existiendo diferencias de especies las que varían de un 47% de la dosis administrada se excreta bajo su forma inalterada en el hombre, 20% en el perro y 3% en la vaca. Los mecanismos principales de biotransformación son la oxidación microsomal y reacciones de conjugación.

La vida media varía desde aproximadamente 10 hrs. en el hombre a 1 hora en la vaca. El trimetoprim es degradado en el rumen y por lo tanto no se debe administrar por vía oral en animales con rumen funcional.

Usos clínicos: El amplio espectro de actividad antimicrobiana y la distribución tisular efectiva implica una variedad de indicaciones terapéuticas, pero el criterio final es la acumulación de datos clínicos sólidos. En infecciones por *Salmonella dublin* en terneros, la combinación de sulfadiazina-trimetoprim muestra un marcado sinergismo y efectividad. Además, esta combinación es efectiva frente a muchas bacterias gram-positivas y gram-negativas tales como *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Proteus*, *Bordetella*, *Staphylococcus* y *Nocardia*.

Aunque el principal uso en el hombre son las infecciones del tracto respiratorio y el aparato urinario, las combinaciones de TMP/SMX (1:5) y de TMP/SDZ, han probado ser efectivas en una gran variedad de infecciones que incluyen fiebre entérica, shigelosis, otitis media, endocarditis, brucelosis, septicemia, nocardiosis, malaria y toxoplasmosis. En USA, el uso de la combinación SF/TMP es aún limitado a la especie canina. En cambio en Europa se ha autorizado su uso en todas las especies, principalmente perros, gatos, caballos y animales de granja.

Caballos:

- Infecciones respiratorias agudas – gurma
- Infecciones urinarias
- Tratamiento de heridas y absesos (drenaje)

- Tratamiento de la salmonelosis

Cerdos:

- Colibacilosis
- Rinitis atrófica
- Neumonía
- Salmonelosis
- Meningitis estreptocócica

Toxicidad: La asociación de TMP/SDZ, ha demostrado ser bastante segura y estudios en caballos han demostrado que la administración endovenosa en dosis 5 veces superiores a las terapéuticas por 7 días no produjeron cambios hematológicos ni bioquímicos durante el tratamiento.

Como es sabido la principal reacción adversa a las sulfas es la cristaluria, sin embargo, al utilizarlas asociadas a TMP las dosis disminuyen en un 80% reduciéndose con ello la incidencia de efectos adversos.

Tabla 25-4. Dosificación de las sulfonamidas y de la asociación trimetoprim-sulfametoxazol en animales.

<i>Fármaco</i>	<i>Vía</i>	<i>Dosis (mg/kg)</i>	<i>Intervalo de dosificación (horas)</i>	<i>Observaciones</i>
De acción rápida				
Sulfadiazina Sulfametazina Trisulfapirimidina (triple Sulfa)	IV,PO	50-60	12	Dosis de Ataque de 100 mg/kg
Acción intermedia Sulfametoxazol	PO	50	12	Dosis de ataque de 100 mg/kg
Sulfadimetoxina	IV,IM	25	12	Dosis de ataque de 50 mg/kg
Sulfisoxazol	PO	50	12	Dosis de ataque de 100 mg/kg
	PO	50	8	Infecciones de las vías urinarias
Activas en el intestino Ptalilsulfatiazol	PO	100	12	
Asociación Trimtoprim- sulfonamida	IV,-IM -PO	24	12	Equidos
	IV,-IM	36	12	Mastitis en vacas;
		48	12	meningitis (TID)

NITROFURANOS

Son fármacos que en su mayoría son compuestos sintéticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos de diversas formas. Tienen en común los siguientes caracteres generales : Administración oral y buena distribución en los tejidos, rápida aparición de resistencia cromosómica de los microorganismos y toxicidad relativamente elevada.

De los diferentes compuestos que pertenecen al grupo de los nitrofuranos, 3 de ellos tienen uso en medicina veterinaria: Furazolidona, Nitrofurantoina y Nitrofurazona.

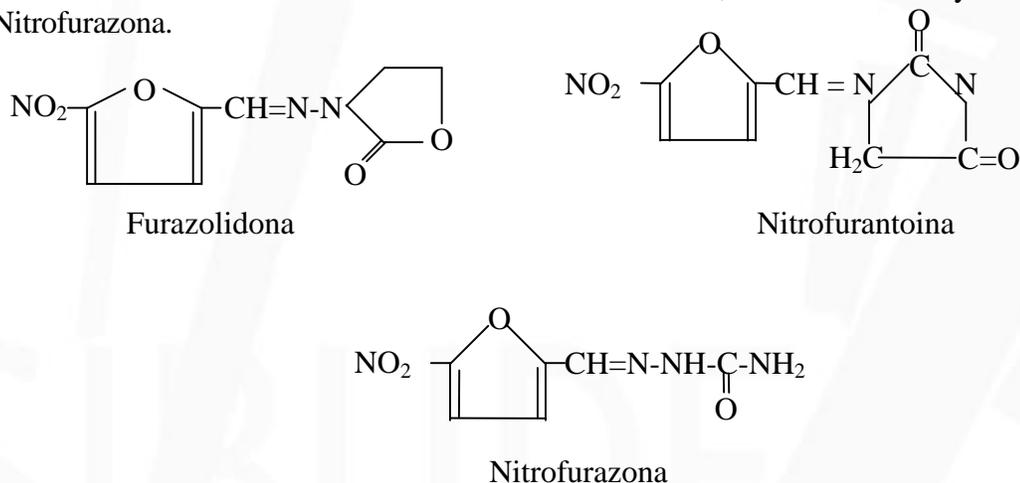


Figura 25-3. Estructura química de los nitrofuranos

El mecanismo exacto de acción de los nitrofuranos no es completamente conocido. Las nitroreductasas bacterianas degradan los nitrofuranos a productos de reducción poco definidos. La acción antibacteriana se debe a estos productos de reducción, los cuales provocan la rotura de las hebras de ADN bacteriano.

Los nitrofuranos poseen un amplio espectro de acción, es decir ellos son efectivos contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas, no obstante su uso está dirigido principalmente a infecciones por gram negativos. Además, tienen actividad antifúngica y antiprotozoaria.

Su actividad puede ser bactericida o bacteriostática dependiendo tanto de la concentración de fármaco como de la susceptibilidad de la bacteria. Son sensibles a los nitrofuranos bacterias gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y *Corynebacterium*. Entre las gram negativas se

encuentran *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Proteus*. Mientras que *Pseudomona aeruginosa* generalmente es resistente. También son activos frente a *Mycoplasma* y protozoos como *coccidias* y *tripanosomas*.

La presencia de sangre, plasma, pus o leche aunque reducen la actividad antibacteriana de los nitrofuranos; sin embargo, esta no se pierde completamente.

FURAZOLIDONA: La furazolidona se usa principalmente para el tratamiento de las infecciones intestinales en especial aquellas producidas por salmonelas. Ella es efectiva contra una amplia variedad de microorganismos bacterianos entéricos y algunos protozoos especialmente en aves y cerdos.

La furazolidona no es soluble en agua, por lo tanto, se utiliza en polvo o gránulos como premezcla en alimentos para cerdos y aves. La absorción oral es incompleta y aparecen trazas de droga en la orina. Los efectos tóxicos se manifiestan principalmente como alteraciones del SNC, y se deben frecuentemente al uso de dosis incorrectas.

La dosificación depende de la condición corporal y de la especie animal a ser tratada. En aves se administra en el alimento a una concentración del 0.004% por dosis. En animales mayores se puede administrar por vía oral en dosis de 10-12 mg/kg por 5 a 7 ds.

NITROFURANTOINA: La nitrofurantoina se usa principalmente en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Este antimicrobiano es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y excretado en la orina, sus excreción es tan rápida que probablemente no alcance niveles terapéuticos en los tejidos cuando se administra por vía sistémica. Aún cuando, la nitrofurantoina es recomendada en infecciones sistémicas, debido a la rápida excreción urinaria y los escasos niveles tisulares, probablemente no muestre buena eficacia.

La nitrofurantoina está disponible como tabletas, suspensión oral y solución inyectable.

Toxicidad a la nitrofurantoina es raramente descrita en dosis normales. En dosis elevadas se ha observado daño a los nervios periféricos.

Nitrofurantoina se metaboliza a varios compuestos lo cuales dan un color café

a la orina.

NITROFURAZONA: En medicina veterinaria la nitrofurazona es utilizada tanto en forma tópica como por vía sistémica. En forma tópica está disponible como ungentos, soluciones, polvo y aerosol. Las formas tópicas de nitrofurazona son utilizadas como pomadas para heridas, abrasiones y úlceras, ya que estos preparados no son irritantes. Por vía sistémica ella es usada en infecciones bacterianas en cerdos y aves.

Está disponible como polvo soluble para mezclar con el agua de bebida. Tiene uso limitado, sólo o en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de la mastitis bovina. Es un agente altamente eficaz en el tratamiento de las quemaduras.

TOXICIDAD: Se han descrito signos de alteraciones del SNC en dosis altas.

DOSIS: Las dosis recomendadas se indican en la tabla 4.

Tabla 25-5. Dosis de Nitrofuranos en diferentes especies

NITROFURANO	ESPECIE	DOSIS
Furazolidona	Ternero	0.25-1.0 g. 2 veces al día
	Potrillo	15-25 mg/kg/24h. por 4 días
	Cerdo	150 g./ton. alimento
Nitrofurantoina	Caballo	250 mg/kg 3 veces/día, oral ³
	Perro	4.4 mg/kg 3 veces/día, oral ³
Nitrofurazona	Todas	0.2% tópica
	Perro	4-8 mg/kg 3 veces/día, oral

QUINOLONAS.

NO FLUORADAS: ACIDO NALIDIXICO - ACIDO OXOLINICO

FLUORADAS : NORFLOXACINO, ENROFLOXACINO, CIPROFLOXACINO y DANOFLOXACINO

Las quinolonas constituyen un nuevo grupo de fármacos antimicrobianos de síntesis. Ellas poseen un amplio espectro y son entre otras activas contra las cepas multiresistentes y los organismos problemas, tales como la *Pseudomona aeruginosa*.

Estructura química: La mayor parte de ellas tienen una estructura quinolínica, constituido por un núcleo 4-quinolona y un sustituyente carboxilato en posición 3 (Figura 25-4).

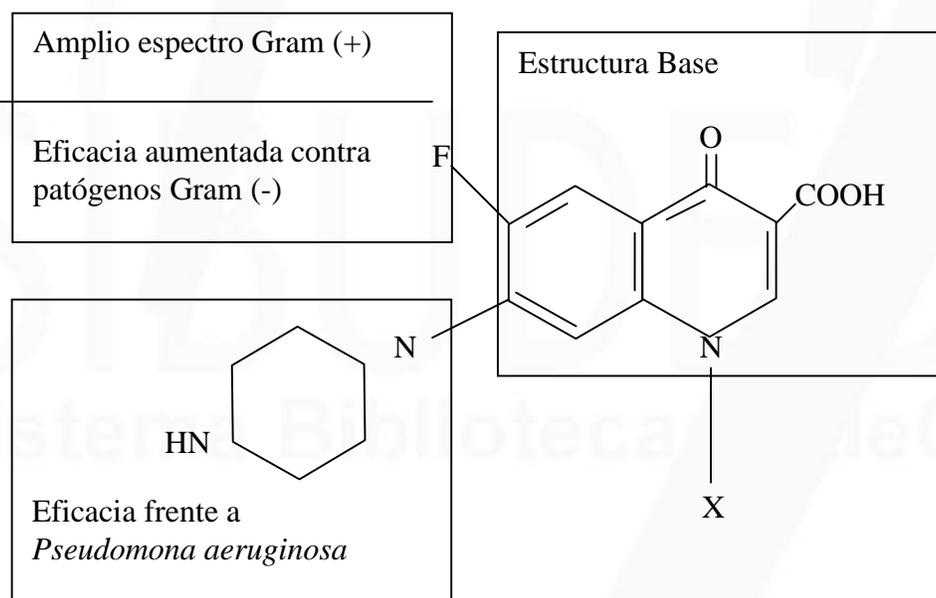


Figura 25-4. Estructura química del ácido nalidixico y las fluoroquinolonas

Las nuevas quinolonas tienen además un átomo de flúor en posición 6 y un grupo piperazínico en posición 7. Estas 2 sustituciones determinan un aumento de la actividad antimicrobiana mayor que la del ácido nalidixico, además de

propiedades farmacológicas más favorables. Las fluoroquinolonas (**norfloxacino, enrofloxacin, ciprofloxacino y danofloxacino**) son derivadas del ácido nalidíxico, un producto secundario de la síntesis de la cloroquina, y son químicamente emparentados

Espectro antimicrobiano: Las fluoroquinolonas son activas contra cocos y bacilos entéricos gram-negativos. También son activos contra *P. aeruginosa*, *Aeromonas* y *Haemophilus*. Estos fármacos tienen una excelente actividad contra bacterias patógenas del aparato gastrointestinal incluyendo *E. Coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Yersinia enterocolítica*, *Campylobacter yeyuni* y *Vibrio spp*. Generalmente norfloxacino es 16 a 64 veces más activo que el ácido nalidíxico y tiene un amplio espectro de actividad que incluye pseudomonas y estafilococos. Su actividad contra *P. aeruginosa* es superior a la de la gentamicina, carbenicilina y cefalosporinas.

Tabla 25-6. Espectro de actividad antimicrobiana de las quinolonas

Susceptibles	Actividad variable
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Yersinia spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Haemophilus spp.</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Campylobacter spp</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus B-hemolítico</i> grupos B, C, F, G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus faecalis</i>
	Resistentes
	Cocos aneoróxicos <i>Clostridios spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>

Las fluoroquinolonas tienen una actividad importante contra patógenos intracelulares tales como *Brucella spp*, *Legionella sp*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Las quinolonas penetran dentro de las células fagocíticas y ciprofloxacino alcanza concentraciones en los neutrófilos 7 veces más altas que las concentraciones extracelulares. Tienen una actividad variable contra estreptococos, siendo el ciprofloxacino el más utilizado. Estos compuestos tienen escasa actividad contra cocos anaeróxicos, clostridios y bacteroides.

Las concentraciones inhibitorias mínimas promedios (CIM) fluctúan entre los 0,06 y 0,75 ug/ml para las bacterias sensibles. Concentraciones de 1,0 ug/mL pueden ser tomadas como el punto de quiebre entre sensibilidad y resistencia, es decir, bacterias con valores de CIM hasta 1 ug/mL pueden ser consideradas sensibles mientras que organismos con CIM mayores de 2,0 ug/mL son resistentes.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de las quinolonas es relativamente complejo y aún no ha sido completamente aclarado. El blanco primario del ácido nalidíxico y de las fluoroquinolonas es la DNA girasa.

Estos antibióticos inhiben específicamente la subunidad A de la DNA girasa, una topoisomerasa tipo II que parece ser esencial para la duplicación del DNA y su inhibición determina la muerte de la bacteria. El rol de esta girasa consiste en superenrollar la doble cadena de DNA para que encuentre el espacio suficiente dentro del cromosoma de la célula bacteriana.

Las quinolonas son rápida y fuertemente bactericidas dentro de concentraciones 2 a 4 veces la concentración mínima inhibitoria. Su efecto bactericida es comparable a la de los antibióticos aminoglicósidos y es mucho más rápido que el de los antibióticos beta-lactámicos. Su particular mecanismo de acción excluye la posibilidad de resistencia cruzada o paralela con otros antibacterianos utilizados con frecuencia en medicina veterinaria, tales como antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas, aminoglicósidos, macrólidos, cloranfenicol y sulfas.

Resistencia: Los estudios disponibles muestran que no existe resistencia mediada por plásmidos; por lo que si se presenta ésta se ubicaría en genes específicos de los cromosomas.

La diferencia entre la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CMB) se ha usado como una medida de potencia de los agentes quimioterapéuticos, mientras más estrecho es el valor más fuerte es el efecto bactericida, para enrofloxacino estos valores son muy semejantes y las CMB son 1 a 2 veces mayores a las CIM.

Farmacocinética: Las propiedades farmacocinéticas de las fluoroquinolonas incluyen rápida absorción por vía oral o parenteral, concentraciones urinarias de fármaco que exceden las concentraciones inhibitorias mínimas para todos los patógenos bacterianos, concentraciones tisulares y séricas mayores a las

concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de las bacterias gram-negativas y gram-positivas, vida media plasmática relativamente prolongada que permiten intervalos de dosis mayores de 8 a 12 horas.

Presentan una vida media elevada de entre 3 a 4 horas, de tal modo que la mayoría de ellos deben ser administradas solo 2 veces al día. Se fijan a las proteínas del plasma entre 15 a 30 %.

Gracias a su limitada fijación a las proteínas del plasma y a su pequeña masa molecular las quinolonas presentan una buena penetración tisular logrando concentraciones tisulares 2 a 3 veces superiores a las del plasma.

Una característica importante de las quinolonas está constituida por su buena penetración en las células del huésped (células fagocíticas), esta propiedad es muy importante para el tratamiento de infecciones por patógenos intracelulares como *Brucelas*, *Chlamidias*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Salmonella*, etc.

La mayor parte de las quinolonas logran concentraciones elevadas en el intestino después de la administración oral, por lo tanto, ejercen un efecto pronunciado sobre la composición de la flora intestinal, especialmente sobre las enterobacterias y los enterococos que son sensiblemente reducidos, efecto que a veces permite la colonización de intestino por levaduras además de la aparición de gérmenes resistentes. Sin embargo, la flora intestinal anaerobia generalmente es poco influenciada por la administración de quinolonas.

En medio ácido (pH 5 a 6) la actividad de las quinolonas es menor que a pH neutro o ligeramente alcalino (pH 7 a 8).

Son parcialmente metabolizados en el hígado y son excretadas a través de la orina y la bilis en altas concentraciones como fármaco activo. El hígado parece ser el sitio primario del metabolismo mientras que el riñón es la principal ruta de excreción.

ENROFLOXACINO: Es rápidamente absorbido, ya sea por vía oral o parenteral. En dosis de 2,5 mg/kg p.v. administrado por vía subcutánea o intramuscular en terneros se logran concentraciones máximas en el plasma de 1,4 ug/mL a las 2 hrs. post-administración, las que declinan lentamente dentro de las 24 hrs., donde se logran concentraciones de 0,3-0,4 ug/mL las que son superiores a las CIM determinadas para la mayoría de los patógenos sensibles.

Niveles similares han sido obtenidos luego de la administración oral de 2,5 mg/kg p.v. y se alcanzan concentraciones de 0,9 ug/mL.

En la mayoría de los tejidos estudiados, especialmente pulmón, hígado, riñones y bazo se logran concentraciones más altas que las encontradas en el plasma (Tabla 25-7). Estudios en animales de laboratorio han demostrado que es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica.

Tabla 25-7: Concentraciones de enrofloxacino en tejidos y líquidos corporales en terneros y lechones luego de la administración de 2,5 mg/kg i.m.

Tejido	Concentraciones medias en µg/ml o µg/g			
	Terneros		Lechones	
	1 h.	4 h.	1 h.	4 h
Suero	0,9	0,7	0,8	0,4
Bilis	15,9	6,9	3,9	4,0
Orina	7,1	40,6	11,5	10,7
Pulmones	1,4	0,9	2,7	1,0
Riñones	3,2	2,4	2,6	1,1
Hígado	3,4	3,1	1,7	0,7
Bazo	1,1	0,8	1,8	0,6
Piel	0,5	0,5	1,1	0,5
Grasa	0,6	0,3	1,1	0,3
Músculos	0,8	0,8	2,0	0,7
Cerebro	0,3	0,2	1,1	0,2
Costillas	0,3	0,3	1,9	0,7
Nódulos linfático	1,0	0,7	4,1	1,2
Corazón	1,9	0,9	1,9	0,7
Ovario/Testículos	0,6	0,7	1,7	0,7
Utero	0,6	0,6	1,4	0,5
Pared intestinal	1,1	0,8	1,6	0,7

Usos clínicos y dosis: Con excepción de la especie equina en la cual no hay antecedentes sobre indicaciones para el uso de fluoroquinolonas, enrofloxacino ha demostrado muy buena eficacia en el control de infecciones en bovinos, cerdos, aves, perros, y gatos.

Bovinos: Ha demostrado buena eficacia en la diarrea colibacilar y otras de origen bacteriano. También, se ha demostrado eficacia en la prevención de infecciones bacterianas secundarias de los órganos respiratorios en enfermedades complejas como neumonía enzoótica y salmonelosis.

Cerdos: Diarrea del lechón, Diarrea y enterotoxemia colibacilares de los lechones destetados y de los cerdos de engorda, pleuroneumonía por *Haemophilus*, bronconeumonía y neumonía enzoótica salmonelosis y síndrome de metritis-mastitis-agalactia

Aves : Infecciones por micoplasmas, colisepticemia, coriza contagiosa aviar, pasteurelisis, salmonelosis, infecciones por estafilococos, erisipela, infecciones mixtas con bacterias y micoplasmas, infecciones secundarias a enfermedades virales.

Perros y Gatos: Infecciones del aparato digestivo, infecciones del aparato respiratorio, infecciones de los órganos urinarios y reproductivos, infecciones de la piel y del canal auditivo externo, heridas infectadas.

Las dosis de enrofloxacin se muestran en la tabla 25-8.

Tabla 25-8. Dosis de enrofloxacin en diferentes especies.

Especie	Dosis	Duración del tratamiento
Bovinos	2,5-5 mg/kg	3-5 días
Cerdos	2,5-5 mg/kg	3-5 días
Perros/gatos	5 mg/kg	5-10 días
Pollos	50 mg/litro agua bebida	3-5 días
Pavos	10 mg/kg	3-5 días

Debido a la similitud de sus valores farmacocinéticos, la administración oral o parenteral (i.m. o s.c.) son igualmente efectivas en lograr rápidos niveles sanguíneos efectivos.

Capítulo 26

ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS

Se define como **antibiótico**, a un grupo de sustancias químicas orgánicas, las cuales son producidas, por ciertos microorganismos durante su crecimiento y que en cantidades muy pequeñas tienen un efecto nocivo o tóxico para otros microorganismos.

Tabla 26-1. Principales antibioticos beta lactámicos.

ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS		
P E N C I L I N A S	Naturales	Penicilina G - sódica - potásica - procaina - benzatina
	Biosintéticas	Fenoximetilpenicilina
	Penicilinas resistente	Meticilina sódica Oxacilina sódica Cloxacilina sódica Dicloxacilina sódica
	Semisintéticas Amplio espectro	Ampicilina Amoxicilina Carbenicilina Pivampicilina Hetacilina
CEFALOSPORINAS	Naturales	Cefalosporina C Cefalotina Cefaloridina
	Semisintéticas	Cefalexina Cefapirina

ANTIBIOTICOS β -LACTAMICOS: Penicilinas y Cefalosporinas.

Reciben esta denominación todos aquellos antibióticos en cuya estructura química presentan un anillo β -lactámico, característica que les permiten compartir mecanismos de acción similares. En efecto, ambos grupos de antibióticos actúan interfiriendo los mecanismos enzimáticos necesarios para la formación de mureína, mucopolisacárido altamente necesario para la formación de la pared celular de ciertos gérmenes.

PENICILINAS

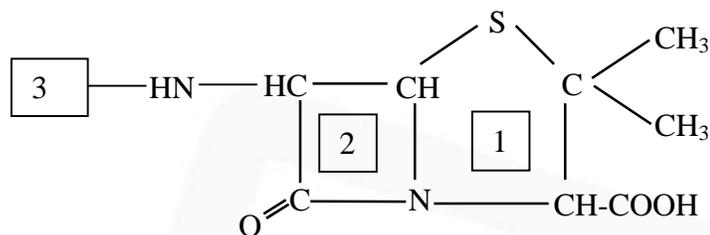
Historia: En 1877, Pasteur y Joubert, observaron el hecho de que ciertas bacterias del aire detenían el crecimiento del *Bacillus anthracis* en cultivo. La bacteria más importante de estos microorganismos, resultó ser el *B. pyocyaneus*, desde donde se aisló años más tarde la enzima piocianasa, la que sin embargo resultó ser muy tóxica para los organismos animales.

Por otra parte, Fleming en 1928, describió que el crecimiento del estafilococo era inhibido, cuando cultivos de este microorganismo eran contaminados con hongos, especialmente del género *Penicilium notatum*. A la sustancia que inhibía este crecimiento, la denominó Penicilina, demostrando además, que no era tóxica y que podría constituirse en un importante compuesto con propiedades antisépticas. Desafortunadamente, los intentos iniciales para purificar esta sustancia fallaron y solo hasta 1940, mediante los trabajos de Florey, Chain y colaboradores, se logró aislar un preparado concentrado que era estable.

Diversas cepas de *P. notatum* y varios medios de cultivos han sido utilizados para producir Penicilina, sin embargo, en la actualidad se utilizan cepas de *P. chrysogenum*, debido a que este cultivo da un mayor rendimiento en la producción del antibiótico. Así, en presencia de ácido fenilacético el *P. chrysogenum* produce bencilpenicilina y en presencia de ácido fenoxiacético produce fenoximetilpenicilina, esta última presenta la particularidad de resistir las variaciones de pH del jugo gástrico, por lo que se puede administrar por vía oral.

ESTRUCTURA QUIMICA: La estructura química de las penicilinas naturales y semisintéticas, básicamente está constituida por el ácido 6-aminopenicilánico formado por un anillo tiazolidina unido a un anillo betalactámico y un grupo

carboxilo. En la penicilina G, el grupo NH_2 está unido al ácido bencílico constituyendo una amida.



Acido 5- aminopenicilánico

- 1.- Anillo tiazolidina
- 2.- Anillo betalactámico
- 3.- Cadena lateral con grupo de sustitución.

Figura 26-1. Estructura química de la bencilpenicilina

El grupo ácido del anillo tiazolidina le permite formar sales, de las cuales las más importantes pueden ser de Sodio y Potasio.

La integridad de la estructura del ácido 6-aminopenicilánico es indispensable para la actividad antimicrobiana. Algunas penicilinas son rápidamente hidrolizadas por los ácidos gástricos y son inactivadas por penicilinasas, especialmente betalactamasas y amidasas. Los ácidos gástricos hidrolizan la cadena lateral amida y abren el anillo lactamo con pérdida de la actividad antimicrobiana.

A pesar de que se conoce la estructura de la bencilpenicilina, no se dispone de métodos químicos para determinar su concentración, de modo que la actividad debe medirse mediante procedimientos de valoración biológica y expresarse en unidades internacionales. Una unidad internacional corresponde a la actividad de 0.6 microgramos de la preparación patrón de bencilpenicilina sódica, así 1 mg de la sal sódica equivale a 1667 U.I.

Espectro y mecanismo de acción: La penicilina G o Bencilpenicilina, ejerce un efecto bactericida, con un reducido espectro de acción siendo efectiva principalmente contra la mayor parte de los gérmenes grampositivos y algunos gramnegativos. El antibiótico es más activo cuando las bacterias están en fase de multiplicación, es decir su acción máxima la desarrollan en microorganismos jóvenes, en fase de crecimiento.

La bencilpenicilina es activa frente a los diferentes gérmenes grampositivos : *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium pyogenes* y *C. renale*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Actinomyces bovis*, *Clostridium (tetani, perfringens, chauvei, hemoliticum, novyi, septicum)*, *Leptospira sp.* y *Bacillus anthracis*. La actividad se ejerce aún en presencia de materia orgánica y exudado purulento lo que le da una mayor ventaja frente a las sulfas y otros antibióticos que pierden eficacia en procesos purulentos.

Mecanismo de acción: Todos los antibióticos β -lactámicos interfieren con la síntesis de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. Después de la interacción con los puntos de unión en la bacteria, denominadas proteínas ligantes de penicilina, inhiben la enzima de transpeptidación, impidiendo el enlazamiento de los péptidos con las cadenas de polisacáridos adyacentes, necesarios para la formación de la pared microbiana. La importancia de la pared en los gérmenes reside en la necesidad de proteger la integridad microbiana frente a las diferencias de osmolaridad que existen entre el medio externo y el interior de la bacteria. Las penicilinas al interferir con la formación de la pared, facilitan la lisis del microorganismo. El efecto bactericida final es la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas en la pared celular, esto conduce a lisis de la bacteria. Las diferencias observadas respecto de los gérmenes gramnegativos se relacionan con el hecho de que estas bacterias tienen una mayor capacidad de síntesis de productos, lo que las hace altamente adaptables y no dependientes de una fuerte pared protectora como las grampositivas.

Resistencia: Tres factores independientes entre sí, son los responsables de la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos betalactámicos, a saber:

- La producción de betalactamasas
- La disminución de la permeabilidad de la pared celular
- El cambio de afinidad de las proteínas ligantes de penicilina

La inactivación enzimática es el mecanismo más importante de la resistencia a la penicilina G. Las bacterias producen una enzima que destruye el anillo β -lactámico transformándola en un compuesto sin actividad microbiana. Las enzimas que presentan esta actividad se denominan β -lactamasas, el tipo y concentración de esta enzima es específica para cada especie bacteriana. Las más activas son las β -lactamasas de los estafilococos y son expresadas a través de plasmidios extracromosomales. Las bacterias gram-negativas producen un amplio rango de β -lactamasas que explican la escasa sensibilidad a la penicilina de estos microorganismos.

Absorción: La bencilpenicilina o penicilina G, es destruida por la acción del pH ácido del estómago y la acción de las bacterias del intestino grueso en los monogástricos. En tanto que en los rumiantes suprime el metabolismo bacteriano. Por lo tanto, no se administra por vía oral.

En cambio, la bencilpenicilina se absorbe rápidamente cuando se administra por vía intramuscular o subcutánea, lográndose sus concentraciones sanguíneas máximas a los 15-30 minutos post-inyección.

Distribución: La bencilpenicilina es un ácido orgánico que está en el plasma bajo la forma ionizada lo cual limita su difusión a través de las membranas de tal modo que la penetración al cerebro, ojo y a las células es escasa. En cambio, logra concentraciones altas en los riñones y en menor proporción en el hígado. Su concentración en los líquidos articulares, pleurales y pericárdicos es muy baja. Sin embargo, su distribución hacia el SNC puede estar aumentada en animales febriles y puede atravesar las meninges inflamadas logrando concentraciones efectivas en cuadros de meningitis.

En el rango de concentraciones terapéuticas se encuentra unida en un 50 a 65% a las proteínas del plasma en la mayoría de las especies. Su vida media plasmática en el caballo es de 53 minutos.

Metabolismo: La penicilina G se metaboliza en el hígado solo en una proporción muy baja de la dosis administrada. Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta sin cambios por la orina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. La alta concentración en la orina explica su aclaramiento rápido y su corta vida media.

Parte de la dosis de penicilina se elimina por la leche, por lo tanto es importante que la leche de animales tratados no sea destinada a consumo humano a causa de la posible inducción de reacciones alérgicas.

Toxicidad y efectos adversos: Una de las principales ventajas que presenta la penicilina es su escasa toxicidad por lo que presenta un amplio índice terapéutico. Sin embargo, su uso no está exento de provocar reacciones alérgicas en los animales y en el hombre. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad varía con la vía de administración y la formulación farmacéutica. La mayor frecuencia se observa luego de la administración de preparados inyectables. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ir desde ligeras reacciones cutáneas hasta el choque anafiláctico fatal.

Administración y dosis: La penicilina se puede inyectar por vía intravenosa sin riesgos. En infecciones sobreagudas se puede realizar una infusión intravenosa para mantener una alta concentración sanguínea. Sin embargo, la principal vía de administración la constituye la intramuscular y en ocasiones también se puede administrar por vía subcutánea.

La dosis de penicilina G fluctúa entre los 6.000 a 20.000 UI/Kg dependiendo de la especie y tamaño del animal. Luego de la administración intramuscular se logran concentraciones efectivas dentro de 15 a 30 minutos las que permanecen por un período de 6 a 8 horas, dependiendo de la especie bacteriana y su susceptibilidad a la penicilina. Por lo tanto tiene una corta duración de efectos lo que obliga a realizar administraciones repetidas 3-4 veces al día .

Principales ventajas de la Penicilina G o bencilpenicilina:

- a. *De efecto bactericida.*
- b. *Potencia antibacteriana, peso a peso es uno de los antibióticos. más potentes si se le compara con los antibióticos tradicionales (Cloranfenicol, Tetraciclina, Estreptomicina, etc).*
- c. *Activa en presencia de pus y detritus celulares.*
- d. *Amplio margen de seguridad.*

Desventajas o inconvenientes de la Penicilina G:

- a. *Corta duración de concentraciones efectivas.*
- b. *Se inactiva a pH ácido del estómago por lo tanto no se puede administrar por vía oral.*
- c. *Reducido espectro de actividad antimicrobiana ya que sólo es efectiva frente a gérmenes gram-positivos.*
- d. *Destrucción por las β -lactamasas bacterianas que provoca resistencia a la acción bactericida.*
- e. *Inducen reacciones de hipersensibilidad en individuos sensibilizados previamente por contacto con el antibiótico.*

En virtud del conocimiento de las desventajas que presenta la bencilpenicilina, se han desarrollado nuevos derivados semisintéticos que manteniendo las ventajas de la penicilina natural corrigen uno o varios de sus inconvenientes.

- a. **Corta duración de concentraciones efectivas:** Como alternativa han

aparecido las denominadas penicilinas de depósito tales como la Penicilina Procaína y la Penicilina Benzatina, las que debido a la poca solubilidad en los líquidos corporales su absorción desde el sitio de inyección es lenta, lo que permite prolongar la duración de las concentraciones terapéuticas. Generalmente estos preparados se asocian a Penicilina Sódica para establecer una concentración inmediata después de la inyección intramuscular.

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para la mayoría de los patógenos sensibles a la bencilpenicilina fluctúan entre 0,02-0,5 UI/mL. Sin embargo, las sales de procaína y benzatina alcanzan concentraciones plasmáticas inferiores a las sales de penicilina sódica o potásica, por lo tanto ellas se utilizan como terapia de mantención o bien cuando se tiene la certeza de estar en presencia de cuadros infecciosos leves o de gérmenes extremadamente sensibles a la penicilina.

El ritmo horario de administración para las penicilinas naturales será de cada 8 hrs la sódica, cada 24 hrs la procaína y cada 72-96 hrs la benzatina.

Escasa absorción por vía oral: Como alternativa la investigación farmacológica descubrió que al agregar ácido fenoxicético al medio de cultivo donde se desarrollaba el *Penicilium*, este era capaz de producir fenoximetilpenicilina (Penicilina V), la cual es más resistente a la hidrólisis ácida y por lo tanto se puede administrar por vía oral alcanzando niveles sanguíneos similares a la administración intramuscular de bencilpenicilina. La Feneticilina (fenoxi-etil-penicilina) tiene características similares. Otras penicilinas semisintéticas que también son ácido estables son: Ampicilina, Amoxicilina, Cloxacilina, entre otras.

Reducido espectro antimicrobiano: El espectro antimicrobiano de las penicilinas ha sido ampliado por un cambio estructural en la porción acil de la cadena lateral amida dando origen a nuevos compuestos tales como: Ampicilina, Amoxicilina. Estas penicilinas son efectivas frente a bacterias gram-negativas tales como *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella* y *Haemophilus*, manteniendo su eficacia sobre las gram-positivas sensibles a la penicilina G.

Resistencia mediada por β -lactamasas: Mediante sustituciones en el anillo aromático estérico se ha logrado proteger al anillo lactámico de la acción de las β -lactamasas. Entre las penicilinas que comparten estas propiedades se encuentran: Nafcilina, Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina y

Temocilina.

Tabla 26-2. Sensibilidad bacteriana a amoxicilina (Amox) y amoxicilina potenciada por ácido clavulánico (Amox/Clav).

	ORGANISMOS		% SENSIBILIDAD	
	N°	DE CEPAS	Amox	Amox / Clav
Perros y gatos				
<i>Staphylococcus</i>		346	50	99,7
<i>E. coli</i>		69	72	93
<i>Proteus</i>		42	57	100
<i>Klebsiella</i>		34	3	97
Bovinos				
<i>E. coli</i>		197	36	89,8
<i>Salmonella</i>		155	3	100

Como alternativa han aparecido ciertos compuestos que actúan como inhibidores de β -lactamasas los cuales protegen a las penicilinas y extienden su actividad frente a organismos resistentes. Entre estos compuestos se encuentran el **ácido clavulánico** y el **sublactam**, los cuales comparten propiedades comunes de ser inhibidores irreversibles de β -lactamasas producidas por diferentes especies bacterianas tanto gram-positivas como gram-negativas. A pesar de que carecen de actividad antimicrobiana significativa ellos potencian la acción bactericida de las penicilinas, por ejemplo, la sensibilidad bacteriana a la amoxicilina es notablemente mejorada en presencia de ácido clavulánico como se muestra en la Tabla 26-2.

Penicilinas activas frente a *Pseudomona aeruginosa*: La Carbenicilina tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana, la cual se le ha relacionado con el grupo carboxil sustituido en el carbono alfa de la cadena lateral bencil. Esta actividad es especialmente destacada frente a *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, no es estable en medio ácido ni resiste la acción de las β -lactamasas.

Reacciones de hipersensibilidad: Aún no ha sido posible encontrar alguna Penicilina que esté exenta de producir reacciones de hipersensibilidad luego de la administración continua. Dado que es un fenómeno de tipo alérgico, requiere que haya exposición previa al agente o sus metabolitos para que se inicie la formación de anticuerpos. Esta exposición previa puede ser por tratamientos anteriores o bien a través de la ingestión de alimentos de origen

animal ya sea carne, leche o huevos provenientes de animales tratados con antibióticos. La presencia de residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal constituye un problema de gran trascendencia para la salud pública y salud animal además de producir problemas en el proceso de industrialización de la leche debido a su efecto inhibitorio de procesos fermentativos en la elaboración de productos lácteos.

Usos clínicos. En la Tabla 26-3, se presentan los principales agentes infecciosos sobre los cuales las penicilinas representan los antibióticos de primera elección.

Tabla 26-3. Cuadros infecciosos en los cuales las Penicilinas constituyen el antibiótico de primera elección

Agente etiológico	Enfermedad
<i>Actinomyces bovis</i>	Actinomycosis
<i>Bacillus anthracis</i>	Ántrax
<i>Borrelia anserina</i>	Espiroquetosis aviar
<i>Clostridium chauvoei</i>	Blackleg
<i>Clostridium hemolyticum</i>	Hemoglobinuria bacilar
<i>Clostridium novyi</i>	Hepatitis necrótica
<i>Clostridium septicum</i>	Edema maligno
<i>Clostridium tetani</i>	Tétano
<i>Corynebacterium equi</i>	Neumonía de los potrillos
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	Infecciones supurativas
<i>Corynebacterium renale</i>	Artritis Mastitis Metritis
<i>Erysipelothrix insidiosa</i>	Pielonefritis bovina
<i>Fusiformis nodosus</i>	Erisipela
<i>Fusiformis nodosus</i>	Foot rot ovino
<i>Leptospira spp.</i>	Leptospirosis
<i>Listeria monocytógenes</i>	Listeriosis
<i>Nocardia spp.</i>	Nocardiosis
<i>Pasteurella multocida</i>	Infecciones respiratorias. Cólera aviar
<i>Salmonella spp.</i>	Septicemia hemorrágica
<i>Salmonella spp.</i>	Salmonelosis (penicilinas de amplio espectro con actividad sobre Gram.negativos. Ampicilina - Amoxicilina)

CEFALOSPORINAS

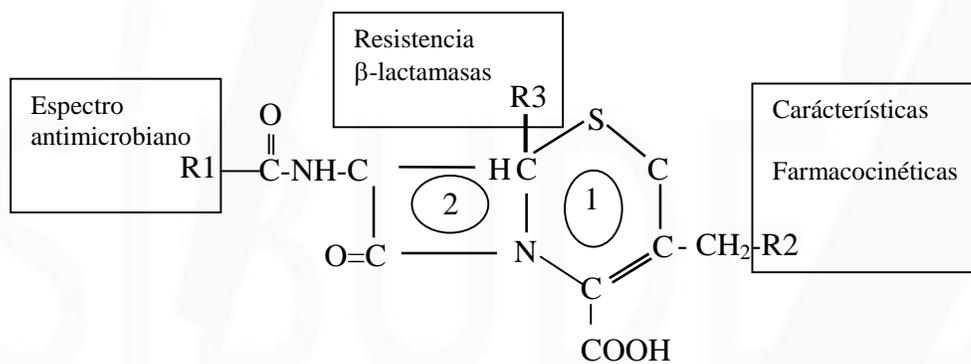
Son antibióticos extraídos del hongo *Cephalosporium acremonium* aislado por Brotzu desde las costas de Cerdeña. Los estudios demostraron que filtrados crudos de cultivos de este hongo eran capaces de inhibir el crecimiento del *Staph. aureus* y curaba las infecciones estafilococicas y la tifoidea en el hombre. Se encontró además que de estos cultivos podían aislarse 3 antibióticos diferentes:

Cefalosporina P: activa solamente contra gram-positivos.

Cefalosporina N: activa sobre gram-negativos y gram-positivos.

Cefalosporina C: menos potente que la Cefalosporina N, pero poseía el mismo rango de actividad antimicrobiana, es muy resistente a la acción de la penicilinas y es capaz de inducir la síntesis de esta enzima en el *B. cereus* y el *Staph. aureus*.

Estructura Química



Acido 7- aminocefalosporámico

1: anillo dihidrotiazina

2: anillo β -lactamico

Figura 26-2. Estructura química de cefalosporinas.

La estructura es muy semejante a la penicilina solo que en el anillo β - lactamo tiene unido un anillo dihidrotiazina de 6 elementos, denominándose por ello ácido 7-aminocefalosporámico.

Los compuestos que poseen ácido 7-aminocefalosporámico son relativamente estables en ácidos diluídos y resistentes a la penicilinas, dependiendo de sus cadenas laterales y de su afinidad por la enzima. Por modificaciones en la estructura del núcleo cefalosporina se han logrado modificaciones de importancia terapéutica. Estas manipulaciones se han realizado principalmente

en el átomo de azufre en posición 1, en el grupo acil unido al C₇ (R₁), en el C₇ mismo (R₃) y en la molécula unida al C₃ (R₂).Figura 26-2.

Actividad Antimicrobiana. Son antibióticos de amplio espectro activos tanto contra gram-positivos y gram-negativos.

Mecanismo de Acción: Inhiben la síntesis de la pared celular, mecanismo que es común a todos los antibióticos que poseen una estructura β-lactámica. Sin embargo el núcleo cefalosporina es mas resistente a la acción de la penicilinas y es muy activa contra bacterias productoras de β-lactamasas, como el *Staphylococcus aureus* y *E. coli*.

CLASIFICACION. Han sido clasificadas en generaciones, como un medio de separar las cefalosporinas basado en su potencia antimicrobiana *in vitro* y en su espectro de actividad.

Cefalosporinas de primera generación: Fueron introducidas en medicina humana en las décadas de los años 60 y 70. Son básicamente similares en espectro de actividad antimicrobiana y difieren principalmente en sus propiedades farmacocinéticas. Estos antibióticos son relativamente susceptibles a las β- lactamasas, activos contra muchas bacterias gram-positivas y con un limitado espectro de actividad contra organismos gram-negativos.

- Cefaloridina	- Cefazolina	- Cefradina
- Cefalexina*	- cefalexina	- Cefadroxilo* (Vetimast R)
- Cefapirina	- Cefaclor*	- Cefacetrilo

Activos tanto contra gram-positivos y gram-negativos, entre los organismos sensible se encuentran:

<i>Str. piogenes</i>	<i>Stph. aureus</i>	<i>L. monocitogenes</i>	<i>N. meningitidis</i>
<i>Str. no hemolítico</i>	<i>Stph. epidermidis</i>	<i>C. difteriae</i>	
<i>D. pneumoniae</i>	<i>C. perfingens</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	

Bacterias gram-negativas son generalmente menos sensibles pero la mayoría de los géneros de *Salmonella tphi*, *Shigellas*, *Proteus mirabilis* son sensibles. Menos sensibles: *E. coli*, *H. influenza*.

No son sensibles: *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Pr. rettgeri*, *Pseudomona aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Enterococcus*, virus y hongos.

Cefalosporinas de segunda generación: Estas cefalosporinas fueron

introducidas al mercado a fines de los 70 y tienden a ser más resistentes a las β - lactamasas y presentan un mayor espectro de actividad frente a gram-negativos. Presentan mayor actividad sobre enterobacterias, mientras que las cepas de *Pseudomona aeruginosa* son resistentes. Aunque su actividad contra gram-positivos al parecer es menor que las de primera generación, esta es en referencia al *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina.

- Cefamandol
- Cefuroxima
- Cefoxitina
- Cefaclor

Cefalosporinas de tercera generación: Estas fueron introducidas al mercado a principios de los 80, presentando una mayor actividad contra organismos gram-negativos resistentes a cefalosporinas de primera o segunda generación, incluyendo algunas cepas de *Pseudomona aeruginosa*, a expensas de disminuir su actividad contra cocos gram-positivos particularmente *S.aureus*.

Tabla 26-4. Principales cefalosporinas de tercera generación.

CEFALOSPORINAS	ESPECTRO ANTIMICROBIANO IN VITRO
CEFTRIAXONA CEFOPERAZONA CEFOTAXIMA	<p style="text-align: center;">GRAM POSITIVOS</p> Estreptococos y estafilococos productores o no β -lactamasas Restantes similar o algo menor que las de primera generación
CEFTAZIDIMA MOXALACTAM CEFTIOFUR	<p style="text-align: center;">GRAM NEGATIVOS</p> En general, actividad mayor que las precedentes Muy sensibles: <i>E.coli</i> , <i>Klebsiellas</i> , <i>Salmonellas</i> , <i>Haemophylus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pasteurellas</i> (especialmente cefotaxima), <i>Enterobacter</i> sp; algunas cepas de <i>Pseudomona</i> (ceftazidima, cefoperazona); <i>Citrobacter</i> sp. Resistencia elevada: <i>Acinetobacter</i> sp Resistencia variable: <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Actinobacilos</i> y <i>Streptococcus faecalis</i> .

En general con la introducción de cada generación de Cefalosporinas se ha traducido en una pérdida de actividad contra gram-positivos, aumento del espectro de actividad contra gram-negativos, mayor resistencia a las β -lactamasas y un marcado incremento en el costo.

Resistencia. Abraham y Newton (1956), fueron los primeros en sugerir que algunas bacterias elaboraban una enzima que actuaba específicamente sobre la Cefalosporina C, destruyendo su actividad antimicrobiana. Esta sustancia

también es una β -lactamasa que exhibe algunas veces actividad penicilinasas y algunos microorganismos producen una β -lactamasa que actúa sobre ambas penicilinas y cefalosporinas.

Absorción: La mayoría de las cefalosporinas no son absorbibles por vía oral, en cambio son rápidamente absorbidas por vía intramuscular. Sin embargo, la Cefalexina es ácido estable por lo tanto tiene buena absorción por vía oral su concentración plasmática máxima se alcanza después de 1 hora. Sin embargo, el alimento retarda su absorción.

Distribución: Son ampliamente distribuidas a través de todos los tejidos y líquidos corporales y pueden alcanzar incluso concentraciones terapéuticas a nivel fetal. Sin embargo, no penetran al líquido cerebroespinal en condiciones normales y en caso de inflamación no se logran concentraciones efectivas. Se unen en un 60% a las proteínas del plasma.

Excreción: 60-80% se realiza por secreción tubular activa, lo cual puede ser bloqueado por Probenecid. También su excreción puede disminuir en recién nacidos debido al desarrollo incompleto de su función renal. Lo mismo ocurre en individuos con alteraciones renales.

Metabolismo: el 20-30% es biotransformado a metabolitos de escasa actividad antimicrobiana los cuales también son excretados por la orina.

Toxicidad: Como grupo, las cefalosporinas en animales son considerablemente seguras, por lo que presentan un amplio índice terapéutico. Uno de los riesgos más frecuentes que se observa durante el uso prolongado en humanos es el de producir nefritis intersticial. También, el uso de cefalosporinas asociados a otros antibióticos como aminoglicósidos o bien asociados a diuréticos de asa tales como la furosemida, aumentan las probabilidades de nefrotoxicosis. Por lo tanto, estos fármacos se deben usar con precaución en pacientes con falla renal. Dentro del grupo la Cefaloridina es la que presenta mayor riesgo de toxicidad.

En humanos se describe alrededor de un 5% de pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, eosinofilia, enfermedad del suero, urticaria, rash cutáneo o shock anafiláctico. La incidencia de hipersensibilidad a las cefalosporinas, es alta en pacientes que han mostrado manifestaciones alérgicas posterior a la administración de penicilina. Se piensa que esto se puede deber al anillo β -lactamo común a ambos antibióticos al

parecer existiría cierta reacción cruzada entre estos antibióticos.

Usos clínicos: Las cefalosporinas no son muy utilizados en medicina veterinaria debido a la disponibilidad de otros antibióticos que son efectivos contra los patógenos más comunes de los animales y los que generalmente son de menor costo. En la mayoría de los casos las cefalosporinas son antibióticos de segunda elección en infecciones causadas por microorganismos resistentes a otros antibióticos. Entre las principales indicaciones de las cefalosporinas se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias bajas: Neumonías y bronconeumonías por gram-negativos en las que predominan cepas de *Klebsiella*, *Bordetella* o *E.coli*.
- Infecciones urinarias por gram-negativos como *Proteus*, *E. coli* y *Klebsiella*.
- Infecciones del tejido tegumentario tales como piodermitis, artritis, heridas quirúrgicas contaminadas con gérmenes gram-negativos, o gram-positivos resistentes a otros β -lactámicos, que sean sensibles a cefalosporinas.
- Mastitis séptica, especialmente mastitis por estafilococos o coliformes. Metritis sépticas, se utiliza mediante irrigaciones uterinas diluidas en suero salino. En yeguas, se describen buenos resultados en tratamientos de metritis séptica producidas por *E. coli*, *Klebsiella* o *Streptococcus zooepidemicus*.

Resistencia: Al igual que los demás miembros del grupo de los antibióticos β -lactámicos, la resistencia a cefalosporinas es mediada por enzimas β -lactamasas.

Dosis:

Tabla 26-5. Dosificación para diferentes cefalosporinas en pequeños animales.

Cefalosporina	Generación	Ruta	Dosis mg/Kg	Intervalo de dosis (h)	t $\frac{1}{2}$ β (min)
Cefalotina	1	IM,IV	20-35	6 - 8	42-51
Cefapirina	1	IM,IV	30	4 - 6	25
Cefazolina	1	IM,IV	20-25	6 - 8	48-90
Cefradina	1	IM,IV,VO	12-25	6 - 8	84
Cefalexina	1	VO	10-30	6 - 8	80
Cefaloridina	1	IM,IV	11	8	72
Cefamandol	2	IM,IV	6-40	4 - 6	30-54
Cefoxitina	2	IM,IV	6-40	4 - 6	40
Cefaclor	2	VO	4-20	8	---
Cefotaxima	3	IM,IV	6-40	4 - 6	49
Ceftiofur	3	IM,IV	1	24	

IM = intramuscular IV= intravenosa VO= vía oral t $_{\frac{1}{2}\beta}$: vida media de eliminación

Capítulo 27

ANTIBIOTICOS MACROLIDOS y LINCOSAMIDAS

Eritromicina
Oleandomicina

Espiramicina
Tilosina

Tiamulina
Leucomicina

Los macrólidos constituyen un grupo de antibióticos que contienen en su estructura general, un gran anillo de lactona con 13-15 carbonos, un amino azúcar y a veces otras cadenas laterales hidrocarbonadas. Estructuralmente, la eritromicina y oleandomicina son muy similares con el mismo anillo lactona de 13 carbonos y cadenas laterales de azúcares.

Son extraídos de diferentes especies de *Streptomyces*, y comparten características comunes además de su estructura química macrociclolactónica, como ser:

-
- Actividad sobre gérmenes resistentes a la penicilina y a las tetraciclinas, en particular estafilococos.
 - Resistencia cruzada entre ellos.
 - Inhibición de la síntesis proteica, por fijación a los ribosomas de las bacterias .
 - Eliminación biliar importante.
 - Débil toxicidad y buena tolerancia.
-

Espectro y mecanismo de acción: Los macrólidos son principalmente activos frente a bacterias gram-positivas. Se utilizan especialmente en infecciones producidas por estafilococos en casos de resistencia a penicilina o para evitar reacciones de hipersensibilidad a estos antibióticos. Siendo la

Eritromicina el antibiótico más activo frente a *Estafilococo* spp., con un orden de actividad aproximado de: Eritromicina 4 veces mayor que Oleandomicina; 2 a 4 veces mayor que Carbomicina y Espiramicina. En la tabla 1, se muestran las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para los macrólidos. Se muestran diferentes microorganismos patógenos obtenidos de animales, debido a que en algunos casos se presentan diferencias respecto a los patógenos humanos.

Tabla 27-1. Concentracion inhibitoria minima de antibioticos macrolidos.

ORGANISMOS	Concentracion inhibitoria minima (ug/mL)	
	Eritromicina	Tilosina
Bacterias gram (+)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1-0.5	1-5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03	0.5
<i>Str. faecalis</i>	0.5	1.4
<i>Corynebacterium bovis</i>	0.3	10+
<i>Coryn. pyogenes</i>	...	30
<i>Coryn. equi</i>	0.25	...
Bacterias gram(-)		
<i>Escherichia coli</i>	10-30	40+
<i>Klebsiella y Enterobacter</i>	50	100
<i>Proteus spp.</i>	100+	100+
<i>Salmonella typhimurium</i>	50+	100+
<i>Pasteurella multocida</i>	10	25
<i>Past. hemolytica</i>	10	25
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	100+	100+
<i>Actinobacillus equuli</i>	0.5	...
<i>Haemophilus equigenitalia</i>	0.06	...
<i>Brucella canis</i>	0.9	1.5
<i>Nocardia asteroides</i>	10-50	...
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	...	Alta
Bacterias anaeróbicas		
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.05	...
<i>Bact. melaninogenicus</i>	3	...
<i>Bact. nodosus</i>	10	...
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	25	...
<i>Actinomyces sp.</i>	0.3	..
<i>Clostridium tetani.</i>	0.1-1	..
<i>Clos. perfringes</i>	1	...
Micoplasmas		
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	0.4	0.4
<i>M. canis</i>	100	0.5
<i>M. bovis genitalium</i>	50+	0.1-8
<i>M. agalactiae bovis</i>	100+	0.5

La eficacia de los macrólidos contra bacterias gram-negativas se incrementa considerablemente en la medida que aumenta el pH de 7,4 a 8 o superior. Fenómeno que es manifiesto con la ERITROMICINA y TILOSINA en las cuales el aumento de pH a 8 la CIM disminuye 5 a 10 veces. Además, su

actividad antimicrobiana no es inhibida por la presencia de sustancias orgánicas.

Los macrólidos actúan como bacteriostáticos o bactericidas según la concentración y el germen. En general son bactericidas en los gérmenes muy sensibles y bacteriostáticos en los menos sensibles; a menudo las concentraciones bactericidas son 100 veces más altas que las bacteriostáticas. El mecanismo de acción de los macrólidos consiste en el bloqueo de la síntesis proteica de los microorganismos, fijándose a la sub-unidad ribosomal 50S, donde se transfieren los aminoácidos del ácido nucleico soluble a la proteína, de este modo inhiben la formación de la cadena polipeptídica. Específicamente bloquean la fase de translocación, en la cual una molécula de peptidil tRNA recién sintetizado se desplaza desde un sitio aceptor en el ribosoma al sitio peptidil donador.

Absorción, distribución y eliminación: Los preparados comerciales de macrólidos para uso veterinario, están limitados a formas básicas de Eritromicina, Espiramicina y Tilosina para uso oral o parenteral. Cuando se administran por vía oral, los macrólidos son absorbidos principalmente en el intestino delgado. Siendo la Eritromicina la más ácido lábil del grupo, por lo que los demás miembros son lo suficientemente ácido estables como para permitir el uso oral sin preparaciones especiales.

Luego de la administración intramuscular de Eritromicina y Tilosina, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 1 a 3 hrs después, las que se mantienen por varias hrs y declinan lentamente de tal manera que a las 12 hrs, estas concentraciones corresponden aproximadamente al 25% del peak en vacunos y menos del 10% en perros.

Distribución: Dada la alta solubilidad en lípidos, de los macrólidos, además de ser compuestos con pH básico, estos antibióticos son rápidamente distribuidos a través del organismo, logrando concentraciones tisulares 1 a 5 veces superiores a las concentraciones obtenidas en el plasma distribuyéndose principalmente en órganos tales como: pulmón, hígado, bazo y tracto reproductivo (Tabla 27-2).

Aunque la solubilidad de los macrólidos en lípidos, es un factor importante que influye sobre la distribución de estos antibióticos, también es de considerable importancia el fenómeno de atrapamiento iónico en aquellos tejidos con un pH inferior al del plasma, como la glándula mamaria

Tabla 27-2. Relación entre la concentración de eritromicina en los tejidos versus plasma (Conc. Tej/Conc. Plasma).

TEJIDO O FLUIDO	ERITROMICINA*
Leche	3-5
Bilis	2-3
Fluido bronquial	1+
Pulmón	5
Fluido pleural	2+
Fluido ascítico	0.5
Saliva	1
Hueso
Músculo	0.5
Hígado,Bazo,Riñón	3-5
Secresiones pancreáticas	0.25
Próstata	2
Secresión prostática	4
Secresiones uretral y vaginal	1+
Fluido cerebro-espinal	0.1
Humor acuoso	...
Tejido fetal (humano)	0.1

*: Relación entre concentraciones máximas en tejido y plasma en perros normales.

Eliminación: Aproximadamente el 60% de la dosis de macrólido administrada por vía i.v. se metaboliza en el hígado, el resto es excretado en forma activa a través de la orina (20%) y vía biliar (7%) . Sin embargo, si se administra por vía oral la excreción renal disminuye al 10% e incrementa proporcionalmente la excreción biliar y el metabolismo hepático. Además pequeñas cantidades son excretadas a través de la leche de animales en lactancia. Durante su metabolización y excreción biliar realizan el denominado ciclo enterohepático, donde cantidades de antibiótico pueden ser desconjugadas y absorvidas hacia la circulación.

Usos clínicos: Aunque los macrólidos generalmente han sido utilizados como antibióticos de segunda elección en infecciones por bacterias gram-positivas, estos pueden ser de especial interés en cuadros de neumonía y de mastitis, debido a la capacidad de lograr altas concentraciones en esos tejidos. Además cuando se utilizan en un ambiente alcalino (pH = 8) se aumenta la eficacia de los macrólidos contra gérmenes gram-negativos; e indica además, la conveniencia de utilizar alcalinizadores urinarios en conjunto con estos antibióticos para prolongar su permanencia en el organismo y aumentar la eficacia antibacteriana.

Por su parte tilosina, ha demostrado que es efectiva contra diversas especies de Mycoplasma, tanto en aves, terneros (neumonias), ovejas y cabras. En cerdos se le utiliza en el alimento para el control de la disentería porcina. La dosis y frecuencia de administración se muestran en la Tabla 27-3.

Tabla 27-3. Relación entre la dosis y la concentración plasmática de macrólidos.

	Vía de administración	Dosis mg/kg x dia		Concentracion Plasmatica (ug/mL)
PERROS				
Eritromicina	oral	15	3	1 en una hora
	IM	10	2	1.8 a 2 en 2 hora
Tilosina	IM	10	2	0.2 en 6 horas
Lincomicina	IM	10	2	3 en 2 horas
Clindamicina	IM	10	2	7 en 1 hora
BOVINOS				
Eritromicina	IM	11	2	1 en 2-6 horas
				0.8 por 12 horas
Eritromicina	IM	33	1-2	3 en 2-4 horas
				1.6 en 12 horas
				0.8 en 24 horas
Tilosina	IM	11	2	0.8 en 24 horas
Espiramicina	IM	20	1-2	0.5 por 12 horas
				3 en 2-4 horas
EQUINOS				
Tilosina	IM	10	2	1 en 4 horas
CERDOS				
Tilosina	oral	7 en alimento		1+ en 2 horas
	IM.	10	1-2	...

Combinaciones con otros antibióticos. A menudo los macrólidos son combinados con otros antibióticos con el fin de incrementar su efectividad, sin embargo, no siempre es una práctica recomendada, a pesar de que existen pocas asociaciones que sean antagónicas o desfavorables. La combinación de un macrólido con Lincomicina o Cloranfenicol (antibióticos que se unen a la sub-unidad 50S), en lo posible debe evitarse debido a que compiten por el mismo sitio de acción, y probablemente la utilización adecuada de uno de ellos sea igualmente efectiva que el uso de ambos antibióticos. No obstante, se han reportado diversas combinaciones que han demostrado una mayor efectividad que el uso de cada droga por separado, por ejemplo:

Tilosina + Tetraciclina contra *Pasteurella*.

Espectinomomicina + MACROLIDOS contra *Pasteurella*.

Efectos colaterales y toxicidad: Todos estos antibióticos presentan una baja toxicidad, sin embargo, con la administración de Macrólidos se han observado disfunciones gastrointestinales fenómeno que es más manifiesto en la especie equina, lo que contraindica el uso de macrólidos en esta especie.

Tilosina: Es un macrólido altamente soluble en lípidos y tiene una amplia distribución a los diferentes tejidos particularmente hacia el tejido pulmonar, por lo tanto las infecciones del tracto respiratorio pueden responder a dosis que producen concentraciones plasmáticas más bajas que las CIM.

La tilosina es menos activa que eritromicina frente a las bacteria sensibles a aminoglicósidos. Sin embargo, presenta una mayor actividad frente a Mycoplasma.

Usos clínicos: En bovinos se ha utilizado Tilosina para tratar neumonías, foot-rot, metritis y mastitis por cocos gram positivos, debido a su actividad frente a mycoplasma, bacterias anaeróbicas, bacterias gram-positivas, chlamidias y riketsias.

LINCOSAMIDAS

Lincomicina y Clindamicina

Antibióticos extraídos del hongo *Streptomyces lincolnensis* que se caracterizan por ser de espectro reducido con actividad antimicrobiana similar a la de los macrólidos.

La Clindamicina es un compuesto semisintético creado por modificación en la estructura de la Lincomicina, mediante la sustitución de un grupo hidroxilo por un átomo de cloro en el carbono 7 de la cadena lateral. Esta sustitución mejora las características de absorción y reduce los efectos adversos de la Lincomicina

Espectro antimicrobiano: Son antibióticos de espectro reducido, activos frente a microorganismos gram-positivos, tales como *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Str. viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma*, *Dyplococcus pneumoniae*,

Clostridium (tetani, perfringens, welchii), Actinomycetes, Nocardia, entre los más susceptibles.

Mecanismo de acción: Al igual que los antibióticos macrólidos, las Lincosamidas se unen a la sub-unidad ribosomal 50S donde inhiben la unión del aminoácido del ARN soluble al complejo mensajero del ribosoma, bloqueando la síntesis proteica.

Farmacocinética: Tienen buena absorción oral cuando se administran en monogástricos y en el hombre. Las concentraciones máximas se logran dentro de 2 a 3 horas luego de la administración oral de lincomicina y de 75 minutos con Clindamicina. La absorción de Lincomicina se reduce en presencia de alimento. En el caso de la Clindamicina la presencia de alimento no perturba su absorción digestiva cuando se administra por vía oral.

Para la administración por vía parenteral (i.m.) se utilizan sales clorhidrato y fosfato de lincomicina, mientras que clindamicina se administra como sal sulfato.

Estos antibióticos se distribuyen ampliamente en el organismo y penetran bien en las secreciones respiratorias, en el líquido pleural, tejidos blandos, huesos y articulaciones. Tienen la particularidad de concentrarse en los tejidos donde logran concentraciones tisulares más altas que las del plasma. Por ejemplo, lincomicina se concentra en la glándula mamaria donde el pH es más bajo que el del plasma. Ambos también logran concentraciones superiores al plasma en el tejido óseo. Clindamicina es captada por los neutrófilos donde se obtienen concentraciones 40 veces superiores a las concentraciones extracelulares donde mantiene su actividad antimicrobiana.

Se unen entre 60-95% a las proteínas del plasma y muestran una baja penetración hacia el líquido cerebro espinal. Ambos son metabolizados en el hígado y son excretados en la bilis y en la orina como metabolitos y como droga activa. Cerca del 10% de la dosis de lincomicina o clindamicina puede ser recuperada desde la orina de animales monogástricos y existe por lo tanto una extensa eliminación biliar. Por lo tanto, la microflora intestinal puede ser expuesta a concentraciones altas de lincosamidas. En humanos han sido determinados algunos metabolitos N-desmetil y/o sulfóxidos, los cuales tienen actividad biológica y han sido recuperados desde la orina y de la bilis. La vida media de Clindamicina es de 5h y niveles sanguíneos terapéuticos pueden ser mantenidos por la administración oral de 5,5 mg/kg cada 12 horas.

Usos terapéuticos: Las lincomicinas están indicadas para uso en perros, gatos, cerdos y aves.

En perros y gatos están indicados para el tratamiento de infecciones estafilocócicas crónicas y en infecciones agudas por anaerobios. Debido a que ambos antibióticos se acumulan en el hueso, ellos han sido utilizados en osteomielitis y artritis infecciosa. Infecciones superficiales de la piel también responden a las lincosamidas. Clindamicina se ha utilizado en el tratamiento de heridas, abscesos, osteomielitis y enfermedad periodontal causadas por cocos gram-positivos o bacterias anaeróbicas. También ha resultado eficaz en el tratamiento de polimiositis causada por *T. gondi* en perros.

En cerdos, la Lincomicina es utilizada en el agua o en el alimento para prevenir o tratar la disenteria y las infecciones por micoplasma. Los cerdos no deben ser enviados a matadero para consumo humano dentro de las 24 horas desde el último tratamiento.

Aves: Una formulación de lincomicina en polvo, asociada a espectinomicina, soluble en agua está disponible para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica y las infecciones por coliformes de pollos en crecimiento.

En bovinos, lincomicina se puede utilizar en el tratamiento parenteral de las mastitis agudas producidas por estafilococos o por estreptococos, administrándola en dosis de 10 mg/kg una vez al día.

En caballos y otros hervíboros está contraindicado el uso de lincosamidas.

Interacciones: Un aumento de la actividad antimicrobiana ha sido reportada para las combinaciones de lincomicina y clindamicina con una variedad de otros antibióticos incluyendo aminoglicósidos, espectinomicina, metronidazole y la combinación sulfonamida-trimetoprim.

Lincomicina se administra en combinación con espectinomicina para el tratamiento y prevención de infecciones por micoplasma y coliformes en cerdos y aves en crecimiento.

Tabla 27-4. Dosis de lincosamidas en especies menores y cerdos.

Lincomicina:	
Perros y gatos:	25 mg/kg cada 12 horas o 15 mg/kg cada 8 horas vía oral 22mg/kg s.c. ó i.m. diariamente.
Cerdos :	En premezcla 110-220g/ton. alimento Parenteral: 4,5-11 mg/kg i.m./día
Clindamicina:	
Perros:	5-10 mg/kg oral 2 veces al día 10mg/kg i.m. 2 veces al día.

Toxicidad: Las Lincosamidas tienen propiedades bloqueadoras neuromusculares, por lo tanto, pueden potenciar los efectos de los bloqueadores neuromusculares o agentes anestésicos en animales anestesiados.

Problemas de diarreas con colitis hemorrágica pueden ocurrir en caballos luego de la administración de dosis bajas de lincomicina y clindamicina. Clindamicina es muy tóxica en cobayos, hamster y conejos debido principalmente al sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* o *Cl. spiriforme* en el intestino delgado. Un efecto similar ha sido descrito en humanos, donde se ha reportado la muerte de personas. El tratamiento con metronidazol y vancomicina ha sido exitoso en controlar estas sobreinfecciones.



Capítulo 28

ANTIBIOTICOS AMINOGLICOSIDOS

Con esta denominación se agrupan una serie de antibióticos que comparten características químicas y farmacológicas comunes. Especialmente, en lo que se refiere a reacciones adversas

- Químicamente, son aminoazúcares de carácter básico, altamente polares e hidrosolubles, características que les confieren la propiedad de no atravesar las membranas biológicas, por lo tanto, no difunden hacia el fluido cerebroespinal ni son absorbidos por vía oral.
- No son biotransformados a nivel hepático.
- Son excretados bajo su forma activa a través del riñón por filtración glomerular.
- Se distribuyen ampliamente en el líquido extracelular y presentan un grado bajo de unión a las proteínas del plasma.
- Su toxicidad es un factor que limita su utilidad terapéutica, en su mayoría son ototóxicos o nefrotóxicos.

Tabla 28-1: Principales antibioticos aminoglicosidos

Estreptomina	Amikacina	Tobramicina
Dihidroestreptomina	Neomicina	Sisomicina
Gentamicina	Espectinomina	Metimicina
Kanamicina	Aminosidina	

Espectro y mecanismo de acción: Los aminoglicósidos son considerados como antibióticos de amplio espectro, sin embargo, su uso clínico está orientado principalmente contra infecciones producidas por gérmenes gram-negativos tales como: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter* y *Proteus*. Algunos, tales como la Gentamicina, Tobramicina y Amikacina son particularmente efectivas frente a *Pseudomonas*. Sin embargo, todos presentan una baja eficacia contra microorganismos anaeróbicos. Sobre los gérmenes sensibles, los aminoglicósidos generalmente son bactericidas, siendo más susceptibles aquellas bacterias que se encuentran en la fase de crecimiento.

Mecanismo de acción: Estos antibióticos penetran al microorganismo susceptible y se unen a la sub-unidad ribosomal **30S**.

Los aminoglicósidos difunden por medio de canales acuosos formados por porinas, proteínas que se encuentran en la membrana externa de las bacterias

gram negativas de este modo penetran en el espacio periplasmático. La penetración del antibiótico parece ser un proceso de transporte parcialmente activo y parcialmente por difusión (pasivo). Debido a que el proceso de transporte activo es dependiente de O_2 , las bacterias anaeróbicas son resistentes a los aminoglicósidos. El transporte dependiente de O_2 es un sistema transportador de electrones que produce que el citoplasma bacteriano se encuentre cargado negativamente con respecto al periplasma y al ambiente externo. Los aminoglicósidos cargados positivamente son atraídos electrostáticamente hacia el citoplasma bacteriano. Después del transporte a través de la membrana citoplasmática los aminoglicósidos se unen a los ribosomas e interfieren la síntesis de proteínas. Además, alteran la integridad de la membrana del germen, facilitando la penetración del antibiótico.

La síntesis de proteínas es inhibida por estos antimicrobianos por al menos tres mecanismos: *a)* interfiriendo con la iniciación del complejo durante la formación del péptido, *b)* produciendo una lectura errónea del código genético contenido en el ARN mensajero, por lo cual se introducen aminoácidos anormales en la cadena polipeptídica, sintetizándose proteínas carentes de actividad funcional para la bacteria, *c)* producen la separación del polisoma en monosomas no funcionales.

Resistencia: Una de las limitantes en el uso de aminoglicósidos es la rapidez con que algunos microorganismos susceptibles desarrollan resistencia a su acción antimicrobiana. Entre los principales mecanismos involucrados se describen: inactivación enzimática, acetilación de grupos amino y fosforilación de grupos hidroxilos, además de alteraciones en la penetración del aminoglicósido al interior de la bacteria. Una vez que desarrollan resistencia a un aminoglicósido, los microorganismos pueden mostrar resistencia cruzada para los demás miembros del grupo. Así por ejemplo, la resistencia a Gentamicina implica resistencia cruzada para todo el grupo. En cambio, la resistencia a Neomicina, Kanamicina y Dihidroestreptomycinina no se extiende a Gentamicina.

Concentración inhibitoria mínima (CIM): Por definición corresponde a : *“La cantidad más pequeña de antibióticos que causa la inhibición completa del crecimiento de una especie o cepa de bacteria, bajo condiciones controladas y reproducibles in vitro”*. De acuerdo a esta definición, se ha determinado las diferentes CIM para los aminoglicósidos y que se muestran en la Tabla 28-2.

Para el uso clínico, algunos autores recomiendan que el régimen de dosificación debe producir una concentración de antibióticos que sea 4-5 veces superior a la CIM requerida para el organismo infectante. La actividad antimicrobiana de los aminoglicósidos aumenta en medios alcalinos y disminuye en medios ácidos.

Tabla 28-2. Concentración inhibitoria mínima (CIM₉₀) de aminoglicósidos.

Organismos	Estreptomicina	Neomicina	Gentamicina
Cocos Gram-positivos			
<i>S. aureus</i>	25	0.4	0.8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	200	-	50
<i>Uberis</i>	64	32	-
Bastones Gram-positivos			
<i>B. anthracis</i>	<10	-	≤4
<i>C. pseudotuberculosis</i>	-	-	4
<i>E. rhusiopathiae</i>	-	-	>50
<i>L. monocytógenes</i>	25	3	12
<i>R. equi</i>	3.1	0.2	0.25
Bastones Gram-negativos			
<i>Actinobacillus sp.</i>	≤ 1	-	1
<i>B. bronchiséptica</i>	400	12,5	3,1
<i>Brucella canis</i>	0,2	-	0,3
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	0,3
<i>E. coli</i>	>64	>64	2
<i>H. equigenitalis</i>	>100	1.6	0,4
<i>K. pneumoniae</i>	400	400	4
<i>Leptospira sp</i>	0,4	-	-
<i>M. Bovis</i>	20	0,13	0,4
<i>P. multocida</i>			
Bovinos	>128	32	8
Cerdos	25	-	6,3
<i>Salmonella sp.</i>	200	3,1	6,3
<i>Proteus sp.</i>	>20	16	1.2
<i>P. aeruginosa</i>	>20	50	8

Absorción: Como se ha señalado, debido a su alta polaridad y a la baja solubilidad en lípidos, los aminoglicósidos no son capaces de atravesar las membranas biológicas, por lo tanto son poco absorbidos por la mucosa intestinal (menos de 10%) cuando se administran por vía oral. Es por ello, que esta vía sólo se utiliza para el tratamiento de infecciones digestivas o se quiere

lograr un efecto local a este nivel. Sin embargo, luego de la administración intramuscular, la absorción de los aminoglicósidos es rápida y completa (más de 90% de disponibilidad), lográndose las concentraciones máximas en el período de una hora. Así por ejemplo, se han descrito para estos antibióticos los tiempos en los cuales se logran las concentraciones máximas, además, de la duración de los niveles sanguíneos útiles, en algunas especies domésticas y que se muestran en la Tabla 28-3.

Tabla 28-3. Tiempo en que se alcanzan los peak plasmáticos y duración de niveles sanguíneos útiles para antibióticos aminoglicósidos.

Antibiótico	Tiempo en alcanzar concentración plasmática máxima (min)	Duración de los niveles sanguíneos útiles (h)
GENTAMICINA		
Caballo	30	4 hrs (5 mg/kg)
Oveja	45	6 hrs (2.2 mg/kg)
Perro	60	6 hrs (2-4 mg/kg)
KANAMICINA		
Caballo	60	4-6 hrs (5 mg/kg)
AMIKACINA		
Caballo	60	12 hrs (25 mg/kg)

Distribución: Estos antibióticos se distribuyen principalmente a través del líquido extracelular, logrando concentraciones similares a las del plasma, en el líquido sinovial y fluido peritoneal, característica que ha sido descrita principalmente para gentamicina y kanamicina en caballos.

Debido a su alta afinidad por los túbulos renales los aminoglicósidos tienden a concentrarse en el riñón, permaneciendo allí largo tiempo. Se describe, por ejemplo, que la Neomicina puede permanecer en el riñón durante 90 días, indicándose tiempos algo menores para los demás miembros del grupo. Las concentraciones de aminoglicósidos, en los demás tejidos no son superiores al 25 o 50% de las concentraciones plasmáticas, excepto en la leche, donde el pH relativamente bajo (6.8 - 7.0) puede favorecer la acumulación de antibiótico a este nivel, lográndose una relación leche/plasma de 0.7 a 1.

Además, estos antibióticos presentan un bajo grado de unión a las proteínas del plasma no siendo superior al 10 o 25% de la dosis administrada, con excepción de la neomicina que puede estar unida a las proteínas en un 50%.

Todos tienen una corta vida media en el organismo animal (1-2 hrs), la que asociada a la escasa acumulación en los tejidos, determina que la frecuencia de

administración sea al menos de 2 a 3 veces al día para mantener concentraciones efectivas.

Eliminación: Estos antibióticos no son biotransformado en el organismo y por lo tanto, son excretados bajo su forma activa principalmente por filtración glomerular a nivel renal, logrando concentraciones urinarias superiores a las concentraciones plasmáticas. Características que les permite ser utilizados en infecciones urinarias especialmente aquellas producidas por organismos gram-negativos.

Usos clínicos: En general, las infecciones por Gram-negativos constituye la indicación principal para los antibióticos aminoglicósidos, especialmente, *E. coli*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Proteus* y *Pseudomonas*. Debido a su gran afinidad por lo túbulo renales, donde tienden a concentrarse y presentar niveles urinarios útiles, el uso de aminoglicósidos es particularmente indicado para el tratamiento de infecciones a gérmenes sensibles.

Por otra parte, Gentamicina y Kanamicina, logran concentraciones efectivas similares a las del plasma en el líquido sinovial y peritoneal en caballos, características que les permitiría su utilización en cuadros de artritis o peritonitis por gérmenes sensibles a estos antibióticos.

Las indicaciones clínicas más importantes para cada antibiótico en particular, se describen a continuación:

Estreptomina: Se ha demostrado la efectividad de este antibiótico frente a infecciones por coliformes en cuadros de mastitis, metritis, enteritis, cistitis y septicemia.

Otra característica, bastante importante de la Estreptomina es la de presentar una marcada actividad frente a *Leptospira canícola*, *icterohemorrhagiae* y *pomona*, lo que permite utilizarla en tratamientos de Leptospirosis, destacándose su posible efectividad en eliminar el estado portador de animales que han cursado la enfermedad.

Neomicina: La gran toxicidad renal de este antibiótico, ha limitado su empleo a la aplicación local sobre piel y mucosas, en particular se destaca su principal indicación en cuadros de enteritis por coliformes u otros gérmenes gram-negativos.

También se administra por vía intramamaria en el tratamiento de la mastitis séptica generalmente asociada a penicilina con el fin de aumentar el espectro y disminuir la presentación de resistencia.

Gentamicina: Está indicado su uso principalmente en infecciones urinarias por *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Enterobacter*, en las cuales es posible utilizarla asociada con alcalinizadores urinarios con el fin de aumentar su eficacia antimicrobiana. También, se emplea en infecciones a *Pseudomona* de otra localización, en las cuales se puede asociar con Carbenicilina.

Administrada por vía oral, la Gentamicina es posible utilizarla en infecciones intestinales por *E. coli*, *Shigella* y *Salmonella* resistentes a otros antibióticos.

Se usa forma tópica en quemaduras en las cuales las *Pseudomonas* son las causas más frecuentes de infección.

Kanamicina: Ha sido utilizada principalmente por vía parenteral en la terapia frente a gram negativos. Algunos reportes indican su uso por vía oral en el tratamiento de diarreas en terneros.

Amikacina: Antibiótico semisintético derivado de la Kanamicina, que presenta un amplio espectro de actividad antimicrobiana, incluyendo una potente actividad anti *Pseudomonas*, además de ser efectivo frente a enterobacterias resistentes a Kanamicina y Gentamicina.

Asociaciones de antibióticos: La combinación de aminoglicósidos con otros antibióticos, en algunos casos puede producir un efecto sinérgico o aditivo. Sin embargo, también se puede lograr un efecto antagónico. El antagonismo, principalmente se manifiesta frente al uso asociado con cloranfenicol y tetraciclinas. En cambio, la asociación con penicilinas puede ser favorable sobre todo en pacientes severamente debilitados o en aquellos con neutropenia en los cuales las defensas del huésped están muy disminuidas.

El excesivo uso de la asociación de Dihidroestreptomicina con Penicilina, ha jugado un rol importante en la declinación de la efectividad clínica de este antibiótico.

Dosis: Las dosis de antibióticos aminoglicósidos recomendadas para las diferentes especies se muestran en la tabla 28-4.

Tabla 28-4. Dosis de antibióticos aminoglicósidos.

ESPECIE	Estreptomina	Neomicina	Gentamicina
		Oral	
Caballos	10 mg/kg	4.0 - 7.5 g	2.2 - 5 mg/kg
Bovinos	10 mg/kg	4.0 - 7.5 g	c/6-8 h.
Ovinos	10 mg/kg	0.75 - 1.0 g.	
Cerdos	10 mg/kg	-----	
			Kanamicina
Caninos	10-20 mg/kg	0.2 - 0.5 g	---
Equinos			5 mg/Kg c/8 h.
Aves	0,1 - 0,2 g		
Pollos	2,5 - 5 mg. 2 veces al día		
Bovinos	1 - 2 g intrauterino		
Bovinos	500 mg/cuarto 2 veces/d	Amikacina	Tobramicina
Equinos	---	25 mg/kg c/12 h.	5 mg/kg c/8 h

Efectos adversos y toxicidad: La toxicidad de los aminoglicósidos, es uno de los factores más importantes que limitan el uso terapéutico de estos antibióticos, en su mayoría son ototóxicos o nefrotóxicos. Estos efectos están relacionados con el tipo de antibiótico, la concentración máxima y duración de los niveles plasmáticos, duración de la terapia, estado de hidratación y funcionalidad renal. Aunque todos son potencialmente nefrotóxicos, gentamicina es la que presenta la mayor nefrotoxicidad y estreptomina la menos nefrotóxica.

La ototoxicidad es primariamente auditiva, excepto para gentamicina donde las lesiones vestibulares son predominantes. Esta toxicidad es reversible en los estados iniciales pero puede producir daños permanentes si progresa durante cierto tiempo. También, para estos antibióticos se ha descrito bloqueo neuromuscular y depresión respiratoria.

Los aminoglicósidos pueden provocar bloqueo neuromuscular de tipo competitivo que provoca parálisis muscular aguda y apnea. Por lo tanto, este efecto puede potenciar la acción relajante muscular de los anestésicos y relajantes musculares. En casos de intoxicación el tratamiento consiste en aplicar ventilación artificial y administrar una solución de gluconato de calcio al 10% por vía i.v..



Capítulo 29

TETRACICLINAS Y ANFENICOLES

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos que presentan características fisicoquímicas, antiinfecciosas y farmacológicas similares.

Estructura química: El nombre general de tetraciclinas deriva de su estructura base constituida por 4 anillos cíclicos y se diferencian entre sí por la naturaleza de los radicales unidos al esqueleto hidronaftaceno (Figura 29-1).

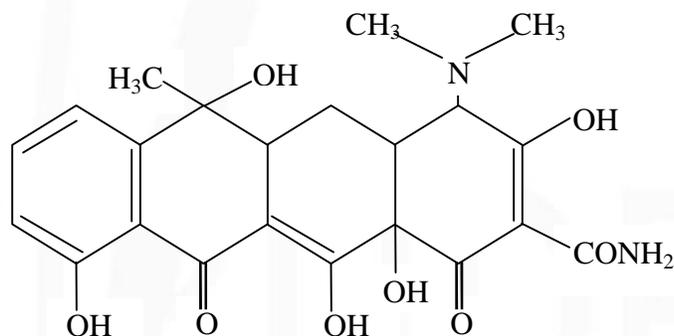


Figura 29-1. Estructura química de las tetraciclinas.

La clortetraciclina fue aislada desde el hongo *Streptomyces aureofaciens* y la oxitetraciclina desde el *Str. rimosus*. Mientras que la tetraciclina es producida comercialmente por hidrólisis de la clortetraciclina. De un modo similar, las otras tetraciclinas como metaciclina, doxyciclina y minociclina son producidas semisintéticamente.

Todas las tetraciclinas son anfóteros por lo que pueden formar sales con ácidos o bases fuertes. Sin embargo, la sal más común es clorhidrato, excepto la doxiciclina que es suministrada como hclato.

Espectro de acción: Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro y tienen eficacia frente a bacterias, micoplasmas, clamidias, rickettsias y algunos protozoos. En términos generales, son antibióticos bacteriostáticos y afectan a microorganismo en fase de multiplicación rápida.

Las bacterias más sensibles a tetraciclinas son: *Streptococcus* β-hemolítico y no hemolítico, *Clostridium sp.*, *Brucella*, *Haemophilus* y *Klebsiella pneumoniae*. Moderadamente sensibles son: *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Pasteurella*, *Salmonella* y *Bacillus anthracis*. Mientras son relativamente resistente: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Aerobacter*, *Shigella*, *Streptococcus faecalis* y varias cepas de *Staphylococcus*.

Mecanismo de acción: Para que las tetraciclinas lleguen a los ribosomas de las bacterias gram negativas se necesitan como mínimo dos procesos: a) difusión a través de los canales hidrófilos formados por porinas, y b) transporte activo por un sistema que depende de energía y que bombea las tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática interna.

Una vez en el interior de la célula, se unen en forma irreversible a los receptores existentes en la subunidad ribosomal 30S de los ribosomas bacterianos en los que impiden que el complejo ARN transferente se una al sitio aceptor del complejo ARN mensajero-subunidad 30S. Esta unión irreversible impide en forma eficaz la incorporación de los aminoácidos que alcanzan la cadena polipeptídica inhibiendo de esta forma la síntesis de proteínas.

Absorción: En las especies monogástricas las tetraciclinas se absorben en grado variable por vía oral. En todos los mamíferos la absorción desde el tubo digestivo es incompleta (60-70%) y se realiza esencialmente en el estómago, duodeno e ileon. Diversas sustancias presentes en el alimento tales como cationes divalentes Fe^{+2} - Ca^{+2} - Mg^{+2} - caseína de la leche y derivados que contienen hidróxido de aluminio o bicarbonato de sodio, tienen la propiedad de formar compuestos quelantes que precipitan las TTC impidiendo su absorción. La presencia de alimento en el estómago retarda y reduce la absorción de las tetraciclinas excepto para la doxiciclina y minociclina.

Las tetraciclinas tradicionales: clortetraciclina - oxitetraciclina - tetraciclina, luego de absorberse en el digestivo, se obtienen niveles sanguíneos útiles 1-2 horas después de la administración oral.

Por vía intramuscular la oxitetraciclina y la tetraciclina se absorben bastante bien y se detectan en el plasma a los 15 minutos para alcanzar un valor máximo en una hora. Las demás tetraciclinas provocan abscesos estériles cuando se administran por vía IM.

Distribución: Se distribuyen a través de todo el organismo llegando incluso a acumularse en algunos tejidos. Ellas se unen a las proteínas del plasma en un grado variable. Los valores aproximados serían los siguientes:

Tetraciclina 25-30%	Oxitetraciclina 20-25%	Metaciclina 80%
Clortetraciclina 50-70%		Doxiciclina 25-30%

Todas las TTC son removidas desde la sangre por el hígado donde son concentradas y luego excretadas a través de la bilis, hacia el intestino desde donde son parcialmente reabsorbidas. Se alcanzan concentraciones biliares 5-10 veces mayores que los valores simultáneos en el plasma. Clortetraciclina es más dependiente de la excreción biliar para su eliminación que las otras.

Disfunciones hepáticas u obstrucciones del conducto biliar producen una disminución de la excreción biliar de las TTC por lo que persisten por un mayor tiempo en la sangre.

La penetración de estos antimicrobianos en los tejidos y fluídos del cuerpo es buena, encontrándose a nivel de cerebro y líquido pleural. Se acumulan a nivel de médula ósea, células reticuloendoteliales del hígado y bazo. Como consecuencia de su afinidad por el calcio, las tetraciclinas se fijan en los sitios de osificación activa y en los dientes que se hallan en fase de crecimiento.

Las tetraciclinas atraviezan la placenta y alcanzan concentraciones significativas en la sangre fetal y el líquido amniótico.

Excreción: Las tetraciclinas son excretadas a través de la orina y las heces, la ruta primaria para muchas es el riñón. La excreción se realiza por filtración glomerular, siendo afectada en caso de alteración o enfermedades renales. Cerca del 10 a 20% de la dosis total administrada se elimina por las heces, independiente de la vía de administración.

La doxiciclina no es excretada por la orina en el mismo grado que las demás TTC y no se acumula en pacientes con fallas renales. Es por esto que puede ser utilizada en el tratamiento de infecciones en animales con alteraciones renales. Se excreta a través de las heces como conjugado inactivo (90%) o también como quelatos por esta razón provoca menos alteración de la flora intestinal.

Como fué señalado anteriormente el intestino también constituye una importante vía de eliminación de las TTC ya sea cuando son incompletamente absorbidas por vía oral o cuando son excretadas a través de la bilis. La

eliminación a través de las heces ocurre aún cuando se administren por vía parenteral debido a la recirculación enterohepática. También, se eliminan a través de la leche en la que alcanzan concentraciones similares a las del plasma.

Efectos Colaterales: Todas producen en grado variable irritación intestinal cuando se administran vía oral con estomatitis, queilitis o glositis cuando se extrae la cápsula y a menudo es posible observar vómitos y diarrea. Estos problemas pueden evitarse administrándolas con alimento (que no sea leche o subproductos) o sustancias antiácidas que no contengan Al^{+3} , Mg^{+2} o Ca^{+2} .

Diarreas: Generalmente el mayor porcentaje se debe a tratamientos prolongados en los cuales se producen fenómenos de sobreinfección por *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.

Injuria local: Son irritantes cuando se administran por vía parenteral (i.m.) produciendo induración y flebitis; para impedir que se produzca flebitis; se recomienda la administración de TTC al 0.5%.

Hígado: En caballos FSC, se ha descrito que las inyecciones i.v., en casos de administración prolongada y en animales gestantes, se producen alteraciones hepáticas con infiltración grasa.

También se han determinado casos de fotosensibilidad especialmente en caballos tratados con demetil clortetraciclina por lo tanto los animales tratados no se deben exponer al sol.

Riñón: Las TTC a excepción de la doxyciclina no son recomendables para administrar en pacientes con disfunción renal. Entre los efectos tóxicos que se manifiestan están, azotemia, hiperfosfatemia, pérdida de peso, náuseas y vómitos.

En humanos, cuando se utilizan TTC en mal estado en muchos casos se produce un síndrome denominado fenómeno de Fanconi y que se caracteriza por náuseas, vómitos, poliuria, glucosuria y polidipsia, síntomas que se deben a cuadros degenerativos de la mucosa tubular.

Corazón: Tratamientos prolongados por 3-4 semanas han provocado en perros y gatos problemas de depresión cardíaca.

Huesos y dientes: Sobre el esmalte del diente y los huesos se observa una

coloración amarilla, sobre todo en animales nuevos y esto se debe a las propiedades quelantes de las TTC, es decir se unen al Ca^{++} y son capaces de formar un complejo TTC - Ca^{++} - ortofosfato y que afecta a los animales jóvenes. Disminuye la organización ósea e impide el crecimiento de los huesos largos, además causa problemas dentarios (caries).

Inducen el catabolismo protéico, especialmente en tratamientos prolongados y dosis altas.

Hipersensibilidad. Reacciones de hipersensibilidad con urticaria, dermatitis exfoliativa, fiebre, eosinofilia. En humanos se pueden observar estas reacciones con el uso de tetraciclinas. Es bastante común la sensibilidad cruzada entre ellas.

Administración y dosis.

Las tetraciclinas están disponibles como capsulas y comprimidos para administración oral en perros y gatos. <la leche, los antiácidos y el sulfato ferroso interfieren la absorción.

Tabla 29-1. Dosis y vías de administración recomendadas para la administración de tetraciclinas en animales.

Especie	Antibiótico	Vía	Dosis mg/kg	Intervalo (hrs)	Observaciones
Caninos, felinos	Tetraciclina	IV, IM	10	12	
	Oxitetraciclina	IV, IM	10	12	
	Doxiciclina	IV	5-10	12	
Equinos	Tetraciclina	IV	10	12	IV Lenta
	Oxitetraciclina	IV	3-5	12	IV Lenta
Rumiantes	Tetraciclina	IV, IM	10	12-24	IV Lenta
	Oxitetraciclina	IV, IM	10	12-24	IV Lenta
	Tetraciclina LA	IM	20	48	
Porcinos	Igual que en rumiantes	Inyección IM			
	Tetraciclina, Oxitetraciclina Y Clortetraciclina	Oral	10-39	24	

La inyección intramuscular de tetraciclinas no es recomendable en caballos y animales de compañía, debido al daño local en los tejidos, al dolor y a la

absorción errática desde el sitio de inyección. La preparación de oxitetraciclina de larga acción para uso parenteral, la cual es oxitetraciclina base en 2-pirrolidona, esta aprobada solamente para uso en bovinos.

Usos clínicos. Las indicaciones primarias de las tetraciclinas son el tratamiento de borreliosis, brucelosis, clamidiosis, erlichiosis, leptospirosis, listeriosis y riketsiosis. Las tetraciclinas han sido utilizadas por mucho tiempo en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de los animales de producción, debido a su bajo costo, amplio espectro de actividad antimicrobiana, facilidad de administración y buena eficacia. El amplio uso de estos antimicrobianos ha contribuido al desarrollo de resistencia en bacterias patógenas, lo cual ha limitado su utilidad.

La capacidad de las tetraciclinas de lograr concentraciones efectivas en diversos tejidos, excepto aquellos separados por barreras especializadas, junto con su amplio espectro de actividad hacen de las tetraciclinas los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones mixtas.

El efecto irritante de los tejidos y el peligro potencial de causar disturbios digestivos por alteración de la flora intestinal, limitan su uso en equinos.

ANFENICOLES.

Constituyen un grupo de antimicrobianos que comparten características químicas y antimicrobianas similares, aunque se diferencian en el grado de toxicidad y susceptibilidad de bacterias resistentes. A este grupo pertenecen el *cloranfenicol*, el *tianfenicol* y el *florfenicol*.

El **cloranfenicol**, es un antibiótico producido por el *Streptomyces venezuelae*, un hongo que fue aislado por primera vez en el año 1947 desde muestras de suelo recolectadas en Venezuela.

Estructura química: Es un compuesto que está formado por un anillo nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético: Es poco soluble en agua y es estable a pH entre 2-9, por lo cual no se altera al ser administrado por vía oral. Se administra por esta vía como éster de ácido graso de mejor efecto en forma de estearato o palmitato de cloranfenicol (CAF) y por vía i.m se administra como sal hidrosoluble succinato de CAF.

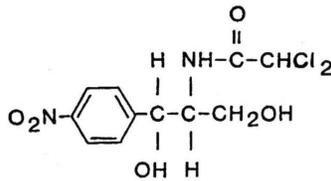


Figura 29-2. Estructura química del cloramfenicol

Espectro antibacteriano: El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro efectivo contra gérmenes gram-positivos y gram-negativos. Es activo contra los diferentes tipos de microorganismos anaeróbicos y también es efectivo contra clamidias y rickettsias pero no contra micoplasma. Las micobacterias y *Pseudomona aeruginosa* son resistentes. Son susceptibles las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Shigella paradysenteriae*, *Brucella*, *Aerobacter aerógenes*, *Pasteurella*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Erysipelothrix* y *Klebsiella*.

Tabla 29-2. Sensibilidad in vitro de algunas bacterias al cloranfenicol determinada según concentración inhibitoria minima (CIM).

Género/Especie	CIM	Género/Especie	CIM
<i>Bacillus anthracis</i>	2.5 - 5.0	<i>Salmonella spp</i>	0.5 - 10.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.0 - 4.0	<i>Salmonell typhosus</i>	2.0 - 4.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4.0 - 12.0	<i>Escherichia coli</i>	0.8 - 8.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.2 - 0.5	<i>Proteus spp</i>	2.5 - 64
<i>Corynebacterium sp.</i>	0.5 - 3.0	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	50 - 125
<i>Bacteroides spp</i>	1.0 - 8.0	<i>Pasteurella spp</i>	0.2 - 10

Mecanismo de acción: Cloranfenicol inhibe la síntesis proteica en la bacteria y en sistemas celulares libres. Este actúa primariamente sobre la subunidad ribosomal 50S y comparte este sitio de acción con los macrólidos y la lincomicina. Inhibe la actividad de la enzima peptidil transferasa, la cual cataliza la ligadura del aminoácido a la cadena polipeptídica en formación.

Resistencia: Se han descrito cepas resistentes a este antibiótico tanto de gram-positivos como de germen gram-negativos y se debe basicamente a la presencia de un factor de resistencia específico y adquirido por conjugación transmitida por plasmidios. Esta resistencia se debe a la presencia de la enzima cloranfenicol acetil transferasa (CAT) que cataliza la acetilación del cloranfenicol en el grupo hidroxilo unido al C₃ por el Acetil CoA. Esta acetilación evita la interacción del cloranfenicol con los ribosomas bacterianos por lo que desaparece su actividad antibacteriana.

Absorción: Cuando se administra por vía oral en monogástricos, es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal; concentraciones plasmáticas significativas son obtenidas dentro de 30 minutos y la concentración máxima se alcanza alrededor de las 2 hrs. Cuando se administra en forma de palmitato o estearato la absorción es más lenta ya que previamente debe liberarse el cloranfenicol. Cuando se administra por vía parenteral, dentro de 15-30' se logran concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 5 ug/ml, que es la concentración necesaria para obtener los efectos bacteriostáticos.

Distribución: El cloranfenicol es un fármaco liposoluble y no ionizado que atraviesa fácilmente las membranas y logra concentraciones efectivas en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Se une en un grado variable (30-46%) a las proteínas del plasma. Una alta proporción se encuentra al estado libre y se puede distribuir hacia el líquido extracelular. El Cloranfenicol es bien distribuido en los líquidos corporales y rápidamente alcanza

concentraciones terapéuticas en el líquido cerebroespinal y cerebro.

El fármaco está presente en la bilis y en la leche y atraviesa la barrera placentaria. También penetra dentro del humor acuoso cuando se administra por vía conjuntival.

Metabolismo: Se inactiva primariamente en el hígado por la *glucuroniltransferasa* la que conjuga el cloranfenicol con ácido glucurónico. Como el gato no tiene ácido glucurónico la inactivación será menor es por ello que en esta especie la frecuencia administración es distinta.

La vida media plasmática varía desde 0.9 horas en ponies a 5.1 horas en gatos.

Excreción: Cloranfenicol y sus metabolitos son rápidamente excretados por la orina. En un período de 24 horas el 80-90% de una dosis administrada por vía oral es excretada por la orina, 5-10% como forma biológicamente activa mientras que el resto es inactivo y consiste en productos de hidrólisis o de conjugación con ácido glucurónico. El antibiótico no alterado es eliminado en mayor porcentaje por filtración glomerular; y los productos activos de degradación son eliminados por secreción tubular.

Administración y dosis: La sal palmitato de cloranfenicol se utiliza para la administración por vía oral. Mientras que para la administración parenteral se utiliza la sal succinato de cloranfenicol. También existen preparaciones tópicas para uso en piel o preparados oftálmicos en colirios en solución al 1%.

DOSIS:

Bovinos - Ovinos 10 - 25 mg/kg, i.m. = cada 12 h.

Equinos - 30-50 mg/Kg i.m. c/8-12 h.

Porcinos 11.25 mg/Kg i.m. al día

Caninos 50 mg/Kg, oral, i.m., s.c. o i.v. lenta c/12 h.

Gatos 25 mg/kg c/12 h. oral i.m., s.c. o i.v. lenta.

Efectos colaterales: Reacciones de hipersensibilidad, aunque son poco comunes, se presentan con enrojecimiento de la piel, maculas y vesículas que ocurren como resultado de sensibilidad al CAF.

El efecto más importante de la toxicidad del cloranfenicol es la depresión de la médula ósea en sere humanos. Se describen cambios en la sangre periférica con panleucopenia, trombopenia y aplasia de la medula osea. Produce una anemia aplástica que se origina por la unión irreversible de la

producción de la médula ósea inducida por el cloranfenicol. Aunque es relativamente rara (1 x 10.000 a 1 x 45.000) es un efecto secundario a menudo mortal. Esta toxicidad idiosincrática no relacionada con la dosis fue la que indujo la prohibición del uso de cloranfenicol en animales de producción.

Gatos: Se describe acción depresora de la médula ósea por alquilación del ARNm.

Al parecer en la mayoría de las especies animales los efectos colaterales no son tan graves como en los humanos ya que al suspender la administración se recuperan. En consideración al riesgo de producir anemia aplásica de carácter fatal en humanos, el uso de cloranfenicol en animales de producción está prohibido.

Usos terapéuticos: La principal indicación terapéutica del cloranfenicol es el tratamiento de la salmonelosis sobretodo aquella producida por microorganismos resistentes a otros antibióticos. Debido a su amplio espectro de actividad y a su fácil penetración a las estructuras internas del ojo se le utiliza en forma de colirios o pomadas para el control de infecciones oculares.

FLORFENICOL.

Es un antibiótico de amplio espectro, principalmente bacteriostático con un espectro de actividad muy similar al cloranfenicol, incluyendo varios microorganismos gram negativos y gram positivos. Es activo frente a *Pasteurella haemolytica*, *P. Multocida*, *Haemophilus somnus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* y *Shigella disenteriae*. También presenta actividad frente a bacterias resistentes al cloranfenicol. Sin embargo el uso de florfenicol no implica el riesgo de inducir anemia aplásica en humanos como ocurre con el uso del cloranfenicol.

Es un análogo estructural del cloranfenicol y del tianfenicol, que se diferencia de este último por la sustitución de un átomo de flúor en el lugar de un grupo hidroxilo en el C₃. Tanto el florfenicol como el tianfenicol se diferencian del cloranfenicol en la sustitución de un grupo metilsulfonilo por el grupo nitro en el anillo aromático. A pesar de estas diferencias, los 3 compuestos son similares en cuanto a su tamaño y estructura molecular. Por lo tanto los tres

comparten el mismo mecanismo de acción.

No obstante, las diferencias entre los compuestos modifican sus efectos clínicos. Uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana al cloranfenicol y al tianfenicol involucra la presencia de la cloranfenicol acetiltransferasa (CAT) en los microorganismos resistentes. La acetilación por la CAT impide la interacción del cloranfenicol con los ribosomas bacterianos, aboliendo así su actividad antibacteriana. Al sustituir en el florfenicol el grupo hidroxilo de la posición C-3 con un átomo de flúor, se impide la acetilación por la CAT. Por lo tanto, varias cepas bacterianas que son altamente resistentes tanto al cloranfenicol como al tianfenicol son sensibles al florfenicol.

Otro aspecto clínico relevante, es la anemia aplásica, un efecto secundario potencialmente fatal de la exposición al cloranfenicol, la que se ha relacionado con la presencia del grupo nitro en este compuesto. Debido a que ni el florfenicol ni el tianfenicol contienen el grupo nitro en su estructura, el problema de la anemia aplásica no se presenta.

Usos clínicos.

Bovinos: tratamiento de la keratoconjuntivitis infecciosa causada por *Moraxella Boris*.

Tratamiento de la neumonía bacteriana y otras infecciones respiratorias asociadas (complejo de la enfermedad respiratoria bovina) causada por *H.somnus*, *P. haemolytica* y *P. multocida*.

Tratamiento de la pododermatitis infecciosa asociadas con cepas susceptibles a *Bacteroides melaninogenicus* y *Fusobacterium necrophorum*.

Cerdos: Soluciones orales e inyectable de florfenicol están indicadas en el tratamiento de neumonías bacterianas e infecciones respiratorias asociadas causadas por organismos tales como *Actinobacillus pleuroneumoniae* y *Streptococcus suis* tipo 2.

Peces: Tratamiento de la septicemia entérica causada por cepas susceptibles del *Edwardsiella ictaluri*.

Tratamiento se la furunculosis del salmón causada por *Aeromona salmonicida*.

Dosis:

- Bovinos: 20 mg/kg intramuscular cada 48 horas
40 mg/kg subcutáneo como dosis única
- Cerdos: 15 mg/kg intramuscular cada 48 horas
- Peces: 10 mg/kg vía oral durante 10 días
- Administrado en la ración.

Período de resguardo:

- Bovinos de carne: 28 días si la administración es intramuscular y 38 días si se administra por vía subcutánea.
- Cerdos: 15 días
- Peces: carne: 12 días. No está recomendado su uso en peces que son mantenidos en temperaturas de agua menores a 5^a C

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de la U de C

Capítulo 30

FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS O ANTIFÚNGICOS

Dra. Cristina Palma Ibáñez MV, MS.
Facultad de Medicina Veterinaria
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION

Las dermatomicosis constituyen un capítulo importante en la dermatología veterinaria. Los actuales recursos terapéuticos, tanto los tradicionales como otros más recientes y susceptibles de mayor uso masivo, permiten un control bastante eficiente de éstas patologías cuando afectan la superficie de la piel pero de respuestas variables en localizaciones profundas, tal como se describe para Aspergilosis o Criptococosis. Los antimicóticos actualmente disponibles para el tratamiento de micosis superficiales y profundas se pueden clasificar en varias categorías, según la estructura química básica del grupo al cual pertenecen. Entre los grupos mas importantes de fármacos están:

1. **Antibióticos:** Griseofulvina - Anfotericina B - Nistatina

2. **Azoles**

- **Imidazoles** (Ketoconazol, Miconazol, Clotrimazol)
- **Triazoles** (Itraconazol, Fluconazol)

3. **Alilaminas.** Terbinafina

4. **Otros.** Flucitosina - Derivados del Yodo - Acido benzoico y salicílico

GRISEOFULVINA

Historia. La Griseofulvina es un benzofurano con propiedades antibióticas obtenido del *Penicillium griseofulvum*. Al principio se utilizó para la agricultura, luego debido a su eficacia en la eliminación de hongos de las cosechas se utilizó también en animales, posteriormente en 1958 se utilizó por primera vez como medicamento en humanos. La griseofulvina es de escasa solubilidad en agua, pero alta en lípidos.

Mecanismo de acción. La Griseofulvina ejerce acción fungistática y no fungicida. Interfiere en la síntesis de las proteínas y los ácidos nucleicos de la pared celular de hongos en crecimiento activo. Una teoría sostiene que afecta el sistema microtubular del hongo, alterando la estructura del huso

mitótico provocando así inhibición de la mitosis.

Farmacocinética y Farmacodinámica. La Griseofulvina es de administración oral. La absorción de la Griseofulvina es errática debido a la baja hidrosolubilidad. Su absorción puede incrementarse con la reducción del tamaño de la partícula (micronizada, ultramicronizada, siendo mayor con ésta última condición). Además, Griseofulvina se absorbe con más rapidez cuando se la administra junto con alimentos grasos.

El fármaco tiene una vida media plasmática de alrededor de un día y se administra una vez por día. Después de la absorción del tracto gastrointestinal el fármaco se detecta y concentra selectivamente en el estrato córneo en el término de 4 a 8 horas. Se alcanza un nivel plasmático pico de 1 microgramo/ml. en alrededor de 4 horas después de la administración oral de 500 mg. Su metabolismo es hepático. Su excreción se da en orina y heces.

Efectos Adversos. Se han atribuido, notablemente, pocos efectos adversos a la Griseofulvina. Los principales efectos colaterales son los debidos a alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, sed excesiva) más frecuentes en felinos, pero que ceden con rapidez con la suspensión de la terapia. Rara vez hay síntomas neurológicos como confusión, letargo y neuritis periférica. Se han comunicado anomalías hemáticas como leucopenia y granulocitopenia, pero son infrecuentes. Las reacciones de hipersensibilidad de la Griseofulvina son urticaria, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, y reacciones de fotosensibilidad. Por último, se describen alteraciones renales como proteinuria o cilindruuria. Los riesgos de producir efectos teratogénicos (espina bífida, cizura palatina, anoftalmia y otras), contraindica su empleo durante la gestación en todas las especies animales.

Interacciones: La Griseofulvina al administrarse concomitantemente con barbitúricos (fenobarbital), disminuye sus niveles plasmáticos, y por consiguiente su absorción. Por otro lado la Griseofulvina induce las enzimas microsómicas hepáticas por lo que aumenta el metabolismo de los anticoagulantes (wafarina), anticonceptivos orales e hipoglicemiantes orales.

Indicaciones y Dosificación. La Griseofulvina está indicada para dermatofitosis originadas por *Epidermophyton*, *Microsporum* y

Trichophyton. Es ineficaz contra *Cándida* y *Pityrosporum orbiculare*. Las dosis recomendadas fluctúan entre 20 a 60 mg/kg/día en caninos. El uso de tabletas ultramicronizadas permite reducir la dosis en rangos de 10-25 mg/kg/día, pero no existen suficientes trabajos que avalen estas menores dosis. En felinos, las dosis medias se han recomendado en rangos entre 15-40 mg/kg/día, administrados a animales de edad superior a los 3-4 meses.

En todo caso, las dosis deben ajustarse a la respuesta, razón que obliga a considerar las dosis mencionadas con carácter referencial. La duración de la terapia es variable, con duración mínima de 3 semanas. Onicomycosis puede requerir 1 a 2 meses. En otras especies, como equinos y bovinos se han utilizado dosis entre 7-10 mg/kg/día por períodos entre 13 y 20 días. La aplicación de terapia tópica es compatible con la administración de griseofulvina.

ANFOTERICINA B. Historia: En 1956, Goldy colaboradores descubrieron la Anfotericina B al estudiar una cepa de *Streptomyces Nodosus*, un actinomiceto aerobio obtenido del Valle del Río Orinoco de Venezuela.

Mecanismo de acción. La Anfotericina B es fungistática y fungicida dependiendo de la concentración obtenida en los líquidos corporales y la susceptibilidad de los hongos. La Anfotericina B es un antimicótico selectivo debido a las diferencias de la composición lipídica de las membranas celulares del hongo y de los mamíferos. El **ergosterol**, es un esteroide de la membrana celular de los hongos; mientras que el esteroide predominante en bacterias y humanos es el **colesterol**. La anfotericina B se une al ergosterol y altera la permeabilidad celular, formando poros en la membrana celular relacionados con anfotericina B, los poros permiten la salida de iones intracelulares y macromoléculas, lo que conlleva a la muerte celular. La resistencia a la anfotericina B sucede si impide su unión con el ergosterol, ya sea disminuyendo la concentración de este lípido o modificando la molécula blanco para reducir la afinidad por el fármaco.

Farmacocinética y farmacodinamia. La Anfotericina B se absorbe poco del tracto gastrointestinal. Por vía oral es eficaz contra hongos en la luz del intestino, pero no puede ser utilizada para la enfermedad sistémica. La inyección intravenosa de 0.6 mg/kg/día produce un promedio de concentraciones sanguíneas de 0.3 a 1 µg/mL y más de 90% se une a las proteínas del plasma. Aunque la anfotericina B se metaboliza casi completamente, alguna es excretada en la orina muy lentamente, durante un

período de varios días; su vida media biológica aproximadamente es de 15 días. Los trastornos hepáticos y renales, así como la diálisis, tienen poco impacto sobre las concentraciones del fármaco y por eso no se requiere ajustar la dosis; se distribuye en todo el organismo pero solamente de 2 a 3% se encuentra en el líquido cefalorraquídeo y por ello a veces se requiere terapéutica intratecal para ciertos tipos de meningitis por hongos.

Efectos adversos. Las reacciones adversas se pueden dividir en dos grandes categorías: reacciones inmediatas, relacionadas con la infusión del fármaco y aquellas que ocurren más lentamente.

a) Toxicidad relacionada con infusión: Estas reacciones son casi universales y consisten en fiebre, escalofríos, espasmos musculares, vómitos, cefalea e hipotensión; pueden ser minimizadas administrando la infusión lentamente o disminuyendo la dosis diaria. También puede ser útil la premedicación con antipiréticos, antihistamínicos meperidina o corticosteroides.

b) Toxicidad lenta: El daño renal es la reacción tóxica más importante, ya que ocurre en casi todos los pacientes tratados con dosis clínicamente importantes de Anfotericina. El grado de azotemia es variable y a menudo se estabiliza durante la terapéutica, pero puede ser lo suficientemente grave como para necesitar diálisis.

Interacciones farmacológicas. La administración con otros medicamentos nefrotóxicos como por ejemplo: aminoglucósidos y ciclosporina, pueden aumentar el potencial nefrotóxico. Los corticoesteroides y la corticotropina (ACTH) pueden potenciar la hipocalcemia inducida por Anfotericina B. Los digitálicos, relajantes musculares y agentes antiarrítmicos pueden aumentar su efecto o toxicidad con la hipocalcemia. Por otro lado, la Flucitosina puede disminuir o alterar la eliminación renal de Anfotericina B.

Indicaciones. La anfotericina B es el antimicótico con mayor espectro de acción: tiene actividad contra organismos endémicos como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*; también tiene acción clínica contra levaduras como *Cándida albicans* y *Cryptococcus neoformans*, también contra hongos patógenos como *Aspergillus fumigatus* y *Mucor*. No tiene efecto sobre bacterias, rickettsias o virus.

KETOCONAZOL

Mecanismo de acción. Con las concentraciones alcanzadas durante el uso sistémico, el efecto principal del ketoconazol sobre los hongos es la

inhibición de la esteroide 14-alfa-desmetilasa, un sistema enzimático dependiente del citocromo microsomal P450. De ese modo, se deteriora la biosíntesis de ergosterol para la membrana citoplasmática y lleva a la acumulación de 14-alfa-metilesteroles. Estos metilesteroles pueden romper la estrecha unión de las cadenas acilo de los fosfolípidos, afectando las funciones de ciertos sistemas enzimáticos de membrana e inhibiendo el crecimiento.

Farmacocinética y Farmacodinamia. Su excreción es principalmente biliar. Niveles de Ketoconazol en orina son demasiado bajos para ser efectivos en caso de infecciones micóticas del tracto urinario. La absorción oral del Ketoconazol es variable entre los individuos. Dado que se requiere un medio ácido para su disolución, el alimento, los antiácidos, la cimetidina, y la rifampicina dificultan su absorción. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. La penetración a tejidos es limitada, es efectivo en el tratamiento de la histoplasmosis en pulmón, hueso, piel y tejidos blandos. No penetra al LCR; atraviesa placenta y aparece en leche materna. Su metabolismo es hepático. La inducción del sistema enzimático de citocromo P-450 en el hígado acorta la vida media del Ketoconazol, pero a la vez inhibe algunos de los sistemas enzimáticos de citocromo P-450 potenciando los efectos de algunos fármacos.

Efectos Adversos. Principalmente gastrointestinales, alérgicos, entre otros:
SNC: cefalea, mareo, somnolencia, fotofobia
GI: malestar gástrico náusea, vómito, dolor abdominal. diarrea, estreñimiento.
Disfunción hepática: aunque su incidencia es relativamente baja pueden aparecer: aumento de las enzimas hepáticas (elevación de las transaminasas séricas). En pacientes con disfunción hepática puede haber acumulación del fármaco, es importante el monitoreo en estos pacientes.
Efectos endocrinos, impotencia, oligospermia (a dosis altas). ginecomastia, disminución de libido e irregularidad de la menstruación; debido al bloqueo de la síntesis de andrógenos y de esteroides adrenales.
Generales: prurito, fiebre, escalofrío, irritación severa, etc.

Contraindicaciones. No debe ser utilizado junto con Anfotericina B

Interacciones. Debido a su capacidad de inhibición del citocromo P450, el Ketoconazol puede potenciar la toxicidad de ciclosporina, fenitoina, antihistamínicos H2. Puede incrementar los niveles de warfarina. La

rifampicina inductora del sistema citocromo P450 acorta la duración del Ketoconazol y otros azoles. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica como los bloqueadores de receptores H2 y antiácidos pueden disminuir la absorción del Ketoconazol.

Espectro. El Ketoconazol tiene acción fungicida como fungistática, dependiendo de las dosis. Comparte similar espectro con la Anfotericina B, tiene mayor utilidad en el tratamiento de histoplasmosis. Es efectivo también contra la coccidiomicosis y blastomicosis no meníngea, incluyendo aquellos resistentes a griseofulvina. Los dermatofitos clásicos y levaduras como *Malassezia pachydermatitis* son sensibles “in vitro” en bajas concentraciones. Las cepas de *Aspergillus spp* presentan baja sensibilidad

Indicaciones y Dosificación. Dermatomycosis superficiales en casos de refractariedad a griseofulvina. Cuadros auriculares y cutáneos por *Malassezia*, muestran favorables respuestas en los casos tratados con Ketoconazol y medidas adicionales: ceruminolíticos, uso de shampoo y otras.

Ketoconazol ha sido utilizado, con buenos resultados, en estados iniciales o intermedios de Criptococcosis cutánea o sistémica y en histoplasmosis, no así en Aspergilosis que usualmente no responde a ketoconazol. Asimismo, en Candidiasis las respuestas son irregulares.

Las dosis con fines antifúngicos es de 10 mg/kg/día, dividida en 2 administraciones de 5 mg/kg vía oral, con la comida.

La duración mínima de la terapia es de 3 semanas y los períodos se extienden por más tiempo en casos de micosis profundas o en onicomycosis. La eficacia de Ketoconazol en dermatomycosis superficiales se estima en 75% y entre 35 a 95% en las micosis profundas dependiendo de la oportunidad del inicio del tratamiento y de la tolerancia digestiva al fármaco.

MICONAZOL. Su espectro abarca dermatofitos: *M.canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes* y *Malassezia pachydermatitis*. La aplicación tópica esta dirigida, en nuestro país, al uso en otitis externa. En estos casos los preparados contienen, además, antibióticos corticoides.

Ocasionalmente se ha detectado algún grado de irritación o prurito, de carácter temporal.

CLOTRIMAZOL. Ha sido utilizado en forma de ungentos o soluciones en dermatofitosis canina y, de acuerdo a su actividad in vitro, puede ser útil en

dermatomicosis recientes con lesiones de pequeña extensión y, generalmente, formando parte de un esquema mixto.

FLUCONAZOL. Se trata de un antifúngico triazólico fluorado que se comporta de forma diferente desde el punto de vista farmacológico al resto de los imidazoles.

Mecanismo de Acción. Inhibición de las enzimas dependientes del citocromo p450 del hongo que bloquean la síntesis de ergosterol.

Farmacocinética. El Fluconazol oral se absorbe casi por completo en las vías gastrointestinales y las concentraciones en plasma son esencialmente las mismas después de administrarlo por vía oral e intravenosa; la presencia de alimentos o la acidez gástrica no modifica su biodisponibilidad. El Fluconazol penetra fácilmente en líquidos corporales, incluidos esputo y saliva. Penetra muy bien LCR (hasta 90% del nivel sérico), casi no se metaboliza en el hígado, y se elimina sin modificar en 80% por orina. En promedio 11 a 12% del fármaco está ligado a proteína. Su tiempo de vida media es de 25 a 30 horas. Las dosis deben reducirse en la insuficiencia renal.

Efectos Adversos. La tolerancia digestiva es mejor que la de ketoconazol, con las lógicas diferencias individuales. En dosis altas, 3 a 4 veces superiores a las terapéuticas, se han observado, ocasionalmente, disfunciones hepáticas y modificaciones hematológicas, todas de carácter reversible en su detección inicial. Aún cuando su mecanismo de acción es el propio de los derivados azólicos, no se ha constatado algún cambio en los niveles de esteroides, especialmente de testosterona. La frecuencia de acciones teratogénicas es inferior en comparación con Ketoconazol y Grisofulvina pero suficiente para contraindicar su empleo durante la gestación.

Interacciones Farmacológicas. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica no aminoran en grado significativo los valores plasmáticos de Fluconazol.

Indicaciones y Dosificación. Es muy utilizada en micosis profunda y en algunas de carácter sistémico su eficacia fluctúa entre 50 a 85%. Buenos resultados se han comunicado en Aspergilosis nasal y en localización respiratoria; Criptococosis nasal y diseminada, Blastomicosis, Criptococosis

en la médula espinal y variable en caso de *Malassezia* cutánea.

Las dosis recomendadas en caninos y felinos, se encuentran en rangos de 2,5 a 5 mg por kilo administrada una o dos veces por día, dosis que pueden ser aumentados moderadamente en cuadros avanzados de micosis profunda o producido por *Malassezia* en piel. En felinos en casos de Criptococosis se han recomendado dosis total de 20 a 50 mg/kilo/día, con resultados clínicos favorables y tolerancia adecuada.

ITRACONAZOL. Mecanismo de acción: A las concentraciones que se alcanzan durante el uso sistémico, el principal efecto de los triazoles es la inhibición de la esterol 14 alfa desmetilasa en los hongos, que es un sistema de enzimas que dependen del citocromo P 450 microsomal. De este modo entorpecen la biosíntesis de ergosterol en la membrana citoplasmática, y permite la acumulación de los 14 alfa metilesteroles. Estos metilesteroles pueden alterar la disposición íntima de la cadena acil de los fosfolípidos y, con ello, alterar las funciones de algunos sistemas enzimáticos de la membrana como la ATPasa y enzimas del sistema de transporte de electrones, y de este modo inhibir la proliferación de los hongos.

Farmacocinética. El Itraconazol está disponible para la administración oral y se utiliza en dosis de 100 a 400 mg/día y, como el ketoconazol, también se absorbe con las comidas y a pH ácido. La principal interacción farmacológica es con las rifamicinas, las cuales le producen una disminución de la biodisponibilidad cuando se toman juntos. Este fármaco no afecta la síntesis de esteroides y sus efectos sobre la biotransformación de otros fármacos metabolizados en el hígado son mucho menores que los que produce el ketoconazol, sin embargo, la interacción con antihistamínicos no sedantes aun permanece en duda.

El itraconazol es el más potente de los azoles disponibles, pero su eficacia está limitada por la biodisponibilidad reducida. Como el ketoconazol, se distribuye escasamente en el líquido cefalorraquídeo. Este fármaco es de elección en el tratamiento de dermatofitosis y onicomycosis. No se considera de primera elección contra *Aspergillus* por su baja sensibilidad. También se prefiere en el tratamiento de micosis debidas a *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Sporothrix*.

Efectos adversos: Debido a su empleo poco masivo existen escasos antecedentes sobre eventuales reacciones adversas, ocasionalmente puede

aparecer prurito moderado fenómeno digestivos consistentes en náuseas pasajeras. No se han documentado alteraciones hepáticas o renales.

Indicaciones y Dosificación.

- Dermatomycosis incluyendo *Malassezia pachydermatitis*, en forma de terapia primaria o secundaria por refractariedad a griseofulvina.
- Micosis profundas por Criptococcosis, especialmente de localización nasal. Blastomicosis e Histoplasmosis.
- Las onicomicosis ocupan un lugar preferente en el uso de itraconazol independiente del hongo causal. La respuesta depende del estado preexistente, la duración del tratamiento y la tolerancia de cada animal.

Vía de administración: oral. Las cápsulas blandas se administran con o inmediatamente después de comidas, las dosis fluctúan entre 3 a 5 mg/kg/día para felinos. Duración de la terapia en dermatosis superficiales 4 semanas.

NISTATINA. Es un producto fungicida de acción casi exclusiva sobre patógenos del género *Cándida spp.* Es un macrólido poliénico producido por *Streptomyces noursei*. A pesar que es estructuralmente semejante a la Anfotericina B y posee el mismo mecanismo de acción (formar poros), es más toxica y, no se utiliza por vía sistémica, sólo vía tópica. No se absorbe en vías gastrointestinales, piel o vagina; su única razón para usarlo por vía oral es limpiar el intestino de *C. albicans*. Su excreción es por las heces.

Efectos adversos Es relativamente inocua, pero puede producir irritación de la piel.

YODURO DE POTASIO. Es un medicamento antiguo. 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. La povidona yodada 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.

Fenómenos de hipersensibilidad se han descrito 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 tocadón 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.

FLUOCITOSINA. Es una pirimidina fluorada que guarda relación con el fluorouracilo y la floxuridina. Es una 5-fluorocitosina.

Acción antimicótico: *Criptococcus neoformans* y algunas especies de *Cándida*.

Mecanismo de acción: inhibición de la síntesis de DNA y RNA.

Farmacodinámica y Farmacocinética. Se absorbe de forma completa y rápida por las vías gastrointestinales. Su unión a proteínas plasmáticas es del 2-4%. Se metaboliza muy poco por lo que es excretada casi sin cambio por la orina. Las concentraciones en orina son hasta 10 veces mayores que las séricas. Su vida media es de 2.5 – 6 horas y en insuficiencia renal puede ser hasta de 200 horas.

Contraindicaciones. Alergia a Flucitosina, depresión de médula ósea, insuficiencia hepática o renal, colitis ulcerativa, neuritis periférica.

Efectos adversos: Daño hepático, depresión de médula ósea (raro), prurito, mareo, cefalea, vértigo, náusea, vómito. anorexia, diarrea.

La toxicidad de la Flucitosina depende netamente de su concentración.

TERBINAFINA. Fungicida utilizado especialmente para onicomiasis resistente a griseofulvina e Itraconazol, teniendo un gran éxito por sus escasos efectos adversos. Es utilizado como alternativa de última elección por su precio. La Terbinafina altera la biosíntesis de los esteroides micóticos

Capítulo 31

QUIMIOTERAPIA ANTIHELMINTICA

El desarrollo de nuevos antihelmínticos para el control del parasitismo en las diferentes especies domésticas ha sido el área donde la investigación farmacéutica ha experimentado la mayor expansión durante los últimos años. La era moderna de los fármacos antihelmínticos se inició en la década del 60 con el descubrimiento del Tiabendazol, suceso que estimuló considerablemente la investigación en este campo en la búsqueda de drogas más potentes y de mayor espectro de actividad sobre los diferentes parásitos que afectan a los animales domésticos.

Desde aquella época se han logrado grandes avances en el descubrimiento de drogas nematodocidas, fasciolocidas, cestodocidas y antiprotozoos, que poseen un espectro de actividad más amplio y un mayor margen de seguridad. No cabe duda que actualmente el médico veterinario dispone de un amplio arsenal de drogas muy selectivas, con un alto grado de eficacia con los cuales puede combatir los helmintos parásitos de tal modo de reducir las pérdidas económicas por menor producción y muerte de animales. Sin embargo, es fundamental que estos agentes sean utilizados correctamente de tal modo de obtener una adecuada respuesta clínica, además de reducir los probables riesgos de pérdida de eficacia y fracaso del tratamiento por uso inadecuado de estos medicamentos. De estos antecedentes se desprende la necesidad de conocer en forma cada vez más amplia la farmacología de este tipo de drogas de tal modo que sirvan de fundamento para el uso racional de los fármacos antihelmínticos.

Selección de antihelmínticos: En el tratamiento de una enfermedad parasitaria se deberá considerar tanto las características del **parásito**, del **huésped**, el **ambiente** y el **agente quimioterapéutico** que se va a utilizar para seleccionar el antihelmíntico más adecuado.

Factores dependientes del parásito. De entre los factores importantes a considerar se destacan:

- <i>Especie parasitaria</i>	- <i>Ciclo evolutivo</i>
- <i>Estado parasitario (Adultos-inmaduros)</i>	- <i>Características epidemiológicas.</i>
- <i>Presencia de huéspedes intermediarios</i>	- <i>Resistencia a los antihelmínticos</i>

Factores dependientes del huésped:

- <i>Especie</i>	- <i>Estado de salud</i>
- <i>Edad</i>	- <i>Nivel de inmunidad</i>
- <i>Estado de nutrición</i>	- <i>Resistencia genética</i>

Factores dependientes del antihelmíntico:

Desde un punto de vista terapéutico, las principales características que debiera presentar un fármaco para ser considerado como un antihelmíntico ideal son:

1.- ***Poseer un amplio espectro de actividad antiparasitaria***, sobre todo debe demostrar una elevada eficacia tanto sobre formas adultas e inmaduras y en lo posible sobre estados larvarios inhibidos. También, su espectro de actividad debe relacionarse con la de presentar eficacia frente a parásitos de las diferentes especies domesticas presentes en una explotación ganadera.

Se considera ideal que el antihelmíntico tenga un efecto parasiticida, es decir que debe producir la muerte del parásito. Una buena eficacia antihelmíntica significa que el antiparasitario es capaz de eliminar el 95 % de la población de parásitos del huésped. También es importante que la eficacia porcentual que tenga sobre estados inmaduros y larvarios sea tan buena como sobre formas adultas. Si se usan antihelmínticos efectivos sólo sobre formas adultas, será necesario efectuar administraciones repetidas para eliminar aquellos parásitos adultos que eran larvas en el primer tratamiento. Se estima que una eficacia de un 100% no es necesariamente lo más deseable, ya que esto elimina totalmente la fuente de estimulación antigénica, para crear anticuerpos contra parásitos, lo que debilita la resistencia adquirida del animal.

2.- ***Amplio índice terapéutico***: El antihelmíntico ideal no debe condicionar ningún tipo de daño al animal. Su fundamento se debe a que los tratamientos en masa de gran número de animales en que se usan equipos automáticos de dosificación, no permiten el calculo de dosis individuales y es necesario usar una dosis que equivalga al promedio del rebaño, lo que significa que los animales más pequeños o más débiles puedan recibir una sobredosis.

Los fármacos antiparasitarios serán más seguros para el animal sí su mecanismo de acción afecta sólo sistemas bioquímicos propios del parásito y no del huésped. Esta es una de las razones del gran margen de seguridad de los antihelmínticos derivados de benzimidazoles. En algunos casos el

fármaco afecta reacciones enzimáticas similares en el parásito y el huésped, si esto ocurre es fácil que se produzcan efectos adversos en el animal. Un ejemplo de esta situación lo dan los antihelmínticos organofosforados que afectan tanto a las acetilcolinesterasas del parásito como las del huésped.

3.- **Facilidad de administración:** La vía de administración de un antiparasitario, el volumen y el número de veces en que se debe administrar, determina cuán fácil o dificultosa es su utilización.

4.- **Estabilidad química:** Los más aceptados son aquellos que no se inactivan fácilmente en sus envases y que estos no deben ser mantenidos en condiciones especiales de protección de luz o de refrigeración, para que no pierdan su actividad.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIHELMINTICOS.

Las funciones que mantienen la vida del parásito están basadas principalmente en la mantención de un sitio de alimentación ventajoso y en utilizar el alimento ingerido para generar energía química necesaria para la realización de sus procesos vitales. Además, el parásito requiere de una adecuada coordinación muscular para mantenerse adherido al sitio de alimentación elegido. Por lo tanto, las bases farmacológicas del modo de acción de la mayoría de los antihelmínticos generalmente involucran la interferencia de las funciones del parásito relacionada con los siguientes procesos:

- a) *Obtención de energía.*
- b) *Coordinación neuromuscular.*
- c) *Reproducción del parásito*

a) *Procesos de obtención de energía:* Los helmintos obtienen energía por la ingestión de hidratos de carbono (glucosa). Estos participan en un proceso de fermentación anaerobia cuyos productos finales son ácidos grasos orgánicos y alcoholes. Dicha energía es consumida por el parásito para desarrollar sus funciones de motilidad y reproducción.

El modo de acción de algunos antihelmínticos, como por ejemplo los benzimidazoles, se manifiesta a través de la interferencia de procesos metabólicos tendientes a la obtención de energía, ya sea mediante la inhibición de reacciones enzimáticas, o bien interfiriendo directamente en el transporte de glucosa, procesos ambos que resultan de importancia vital

para la sobrevivencia del parásito. Por el hecho que la mayoría de los antihelmínticos que actúan a través de este mecanismo de acción requieren de un período de contacto prolongado para producir la eliminación o muerte del parásito, se requiere que los antihelmínticos tengan una prolongada permanencia en el organismo con el fin de que estos mantengan su acción hasta que las reservas de energía del parásito hayan sido completamente agotadas.

a.1. Inhibidores de reacciones mitocondriales

<i>Benzimidazoles</i>	- Albendazol - Cambendazol - Fenbendazol	- Oxfendazol - Tiabendazol
<i>Pro-benzimidazoles</i>	- Febantel - Netobimin	
<i>Imidazotiazoles</i>	- Levamizol - Tetramizol	

Los benzimidazoles inhiben la enzima fumarato reductasa y así bloquean la formación metabólica de enlaces de alta energía (ATP) necesarios para la contracción muscular, los cuales están asociados con la reducción de fumarato a succinato en la mitocondria.

a.2. Inhibidores del transporte de glucosa: Se ha demostrado que los benzimidazoles al ser ingeridos por los helmintos parásitos son captados por las células del esófago e intestino, donde se unen a la proteína celular tubulina inhibiéndola. La tubulina es la sub-unidad funcional de los microtúbulos que realizan una gran variedad de funciones celulares importantes tales como el movimiento de los cromosomas durante la división celular; el movimiento intracelular de nutrientes, además, proveen el esqueleto estructural de la célula. Los benzimidazoles se unen a la proteína tubulina e inhiben la polimerización de la misma para formar microtúbulos. Por lo tanto, presentan un efecto letal para huevos y larvas, un efecto tóxico para formas adultas y larvas en estado hipobiótico. Se ha observado por ejemplo que mebendazol y fenbendazol inducen la desaparición de los microtúbulos citoplasmáticos de las células tegumentarias e intestinales de céstodos y nemátodos, lo que posteriormente produce alteraciones en el revestimiento de las membranas seguido por una disminución en la digestión y absorción de nutrientes, principalmente la glucosa.

a.3. Desacopladores de la fosforilación oxidativa. El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa ha sido demostrada para una gran variedad de compuestos químicos pero especialmente es el modo de acción descrito para los fármacos fasciolicidas derivados de las salicilanilidas y de los nitrofenoles. A través de este mecanismo desconectan las reacciones mitocondriales responsables del transporte de electrones durante la generación de energía necesaria para la mantención del metabolismo y de la actividad muscular del parásito. Debido a que estos compuestos inhiben la fosforilación oxidativa de las células del huésped su margen de seguridad no es muy amplio, aunque sí lo suficientemente adecuado para utilizarlo en condiciones de campo en niveles de dosificación correctos.

a.3. Desacopladores de la fosforilación oxidativa

- <i>Salicilanilidas</i>	- Oxiclozanida - Rafoxanide - Closantel - Clioanida
- <i>Nitrofenoles y Bifenoles</i>	- Nitroxinil - Niclofolan - Hexaclarofeno

b. Coordinación neuromuscular. La actividad neuromuscular del parásito le permite mantenerse adosado a los tejidos del huésped de tal modo de permanecer en su sitio de alimentación necesario para la obtención de nutrientes. Los fármacos antihelmínticos que actúan interfiriendo la actividad neuromuscular del parásito lo pueden hacer a través de los siguientes mecanismos:

1.- Inhibidores del metabolismo de la acetilcolina

* <i>Organofosforados</i>	- Triclorfon - Diclorvos - Coumafos
---------------------------	---

2.- Agonistas colinérgicos

* <i>Imidazotiazoles</i>	* <i>Pirimidinas</i>
- Levamisol	- Morantel
- Tetramisol	- Pirantel

3.- **Hiperpolarizantes neuromusculares.**

- Piperazina

4.- **Potenciadores de neurotransmisores inhibitorios.**

<i>Avermectinas</i>		<i>Milbemicinas</i>
- Abamectina	Doramectina	Moxidectina
-Ivermectina	Eprinomectina	

b1.- Inhibidores del metabolismo de la acetilcolina. En el parásito la acetilcolina cumple las mismas funciones que en los animales superiores, principalmente de actuar como neurotransmisor en la sinapsis neuromuscular, facilitando con ello la mantención del tono muscular. De igual modo ella es metabolizada por la acción de las enzimas acetilcolinesterasas, previniendo con ello la excesiva estimulación muscular del parásito.

Los organofosforados son fármacos capaces de unirse en forma irreversible a la acetilcolinesterasa impidiendo la inactivación de la acetilcolina, produciendo una estimulación constante provocada por un exceso de neurotransmisor, desencadenando una parálisis espástica. En estas condiciones los parásitos gastrointestinales no son capaces de mantener su posición unido a la mucosa intestinal eliminándose a través de las heces.

b2.- Agonistas colinérgicos (*Parálisis espástica*). Algunos fármacos como los derivados imidazotiazoles y sales de pirimidinas, afectan el sistema neuromuscular del parásito actuando como agonistas colinérgicos nicotínicos y estimulan la unión mioneural del parásito produciendo al igual que los organofosforados una contracción muscular sostenida con parálisis espástica de los helmintos.

b3.- Hiperpolarizantes musculares (*parálisis flácida*). Es el mecanismo de acción descrito para las sales de piperazina las cuales producen una hiperpolarización de las células musculares del verme, que resulta en un efecto similar al curare con una parálisis flácida y la expulsión del parásito del tracto gastrointestinal.

b4.- Potenciadores de neurotransmisores inhibitorios (*Parálisis flácida*). Es el mecanismo de acción propuesto para los antihelmínticos derivados de las avermectinas. Se ha propuesto que la ivermectina actúa sobre los nemátodos y artrópodos susceptibles potenciando la liberación y la unión del Acido Gamma Amino Butírico (GABA) a su receptor en la sinapsis nerviosa

de los parásitos. El GABA, actuaría como neurotransmisor inhibitorio produciendo una hiperpolarización de la célula muscular del parásito induciendo una parálisis flácida de éste, facilitando su eliminación desde el sitio de unión en los tejidos del huésped. Este efecto hiperpolarizante se atribuye a un incremento en la permeabilidad de la célula nerviosa al ion cloro y posiblemente también al potasio. En el parásito el bloqueo del GABA se va a producir en la sinapsis existente entre el nervio ventral y los nervios motores, con una incoordinación y expulsión del parásito desde el huésped.

c) **Procesos de reproducción del parásito.** La inhibición de producción de huevos en los helmintos constituye un aspecto importante de la actividad antihelmíntica de los benzimidazoles y de las fenotiazinas. En el caso de los benzimidazoles, esta actividad ovicida se manifiesta en menos de 24 horas después del tratamiento del huésped. Sin embargo, existen pocos antecedentes bioquímicos sobre la síntesis proteica en relación con el crecimiento y producción de huevos en los parásitos, es por ello que el mecanismo exacto de acción de los fármacos que afectan estos procesos del metabolismo parasitario aun no ha sido establecido.

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de la U de C



Capítulo 32

FENOTIAZINAS, PIPERAZINAS, ORGANOFOSFORADOS

FENOTIAZINAS

Desde que Harwood en 1938 demostró la acción antihelmíntica de la fenotiazina todas las drogas conocidas hasta entonces quedaron opacadas. Apareció como la droga ideal por cuanto el número de especies parasitarias susceptibles era más amplio, así mismo, su toxicidad era mínima. En los años siguientes se comenzó a utilizar en forma extensiva en ovejas, vacunos, cabras, caballos y pollos.

Espectro antihelmíntico de las fenotiazinas. Las Fenotiazinas son efectivas contra formas adultas de parásitos de diferentes especies de animales domésticos.

RUMIANTES :	Eficacia
- <i>Haemonchus</i>	100% Eficacia.
- <i>Oesophagostomum</i>	100% Eficacia.
- <i>Ostertagia</i>	75% Actividad moderada
- <i>Trichostrongylus axei</i>	75% Actividad moderada
- <i>Bunostomum</i>	75% Actividad moderada.
- <i>Cooperia</i>	50% Actividad limitada.
- <i>Nematodirus</i>	50% Actividad limitada.
- <i>Trichostrongylus sp</i>	50% Actividad limitada

No tienen actividad contra formas inmaduras de parásitos de rumiantes con excepción de estados larvarios de *Haemonchus*. Además presenta una eficacia muy baja contra *Nematodirus*.

EQUINOS :

- *Cyathostomum*.
- *Triodontophorus*.
- *Cyalocephalus*.
- *Oseophagodontus*.
- *Strongylus* (efectividad variable dependiendo de la dosis).
- No son efectivos contra los ascaris del equino.

AVES : *Heterakis gallinarum*, presenta una alta efectividad contra este parásito.

Formulación y administración. La insolubilidad en agua de la fenotiazinas, determina que ellas deban ser formuladas en suspensión. También se pueden utilizar como polvos disueltos en la ración. Las fenotiazinas en polvo generalmente son administradas como medida de profilaxis, con el fin de disminuir el grado de contaminación de las praderas ya que inhiben la postura de huevos del parásito.

Aproximadamente un 50% de una dosis oral, no es absorbida y permanece en el intestino, siendo responsable de la acción antihelmíntica. La droga es ingerida por el parásito además de ser absorbida a través de la cutícula.

La fenotiazina (FTZ) es razonablemente seguras pero no enteramente sin riesgos, los bovinos son incapaces de conjugar completamente los productos de oxidación de las fenotiazinas y uno de ellos, el sulfóxido, circula por el torrente sanguíneo por un período de 24 horas durante el cual el animal se vuelve sensible a la acción de los rayos solares pudiendo presentar cuadros de fotosensibilidad.

El caballo parece ser la especie más sensible a la acción tóxica de la FTZ mientras que ovinos, caprinos y aves, bovinos y cerdos presentan una sensibilidad moderada a la toxicidad de esta droga.

Los signos tóxicos de la fenotiazina en el caballo incluyen depresión, debilidad y anorexia; secundariamente se presenta oliguria, cólico, constipación, fiebre y pulso rápido. También se observa la destrucción de glóbulos rojos con ictericia, anemia y hemoglobinuria.

El tratamiento consiste en recuperar los niveles de glóbulos rojos mediante la transfusión de sangre, también, se indica el uso de catárticos oleosos y salinos con el objeto de eliminar la fenotiazina desde el digestivo.

PIPERAZINA

La piperazina en un principio fue utilizada en el hombre para el tratamiento de la gota, debido a su actividad absorbente del ácido úrico. Su actividad antihelmíntica solo fue conocida en la década del 50. Desde entonces numerosos derivados, principalmente sales de piperazina, han sido desarrollados.

La estabilidad de la piperazina puede ser aumentada por la adición de sales: Adipato, Citrato, Fosfato, Tartrato y Clorhidrato. Todos son polvos blancos cristalinos y excepto el Adipato, son solubles en agua.

La piperazina actúa como agonista del receptor GABA del parásito, el cual está ligado a un canal de cloro y se localiza en las membranas sinápticas y extasinánticas de los músculos. Tanto el GABA como la piperazina incrementan la apertura de los canales de cloro de la membrana del músculo, hiperpolarizando la membrana, incrementando su conductancia lo que desencadena la parálisis neuromuscular. El resultado final es un efecto narcótico y paralizante del verme, el cual pierde su motilidad y por lo tanto su capacidad de mantener su sitio preferencial de alimentación en el tracto gastrointestinal.

La piperazina tiene un espectro de acción reducido sobre nematodos adultos de localización gastrointestinal y aunque potencialmente podría actuar sobre los nematodos parásitos de todas las especies, sus características farmacocinéticas excluyen su uso en rumiantes.

Tabla 31-1. Espectro antihelmíntico y eficacia de la piperazina en caninos, felinos y equinos.

Perros y gatos	Eficacia	Equinos	Eficacia
<i>Toxocara</i>	100%	<i>Parascaris equorum</i>	100%
<i>Toxascaris</i>	100%	<i>Oxyuris equis</i>	80%
<i>Uncinaria stenocephala</i>	75%	<i>Strongylus vulgaris</i>	60%
<i>Ancylostoma caninum</i>	75%	<i>Triodontophorus</i>	60%

CERDOS :- Los compuestos de piperazina en cerdos, han sido usados extensamente debido a su gran eficacia contra los ascaris comunes y gusanos nodulares del cerdo.

AVES :- Presenta una eficacia elevada sobre *Ascaridia galli* y *Capillaria*.

DOSIS :

- Perros y Gatos 100 mg/kg (máximo 250mg para cachorros menores de 2.5 mg/ kg).
- Caballos 220-275 mg/kg (máximo 80gr para un adulto, 60gr para un potrillo).
- Bovinos y Cerdos 275-440 mg/kg
- Ovinos y Caprinos 400-500 mg/kg
- Aves 32 mg/kg.

Su administración es por vía oral en todas las especies.

Debido a su amplio índice terapéutico presentan una baja toxicidad, por lo que su LD50 en ratas es de 11.4 g/kg.

COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS

Los compuestos organofosforados se utilizaron inicialmente como pesticidas en la agricultura, posteriormente se les dio un uso como antihelmínticos, de los cuales los más utilizados son:

Triclorfon

haloxon

diclorvos

crufomate

Mecanismo de acción: El principal efecto de estos compuestos consiste en la inhibición de la acetilcolinesterasa de los parásitos, produciendo una interferencia en la transmisión neuromuscular y consecuentemente una toxicidad en el parásito.

La acetilcolinesterasa (AChE) del hospedador y de las diferentes especies de parásitos varían en su susceptibilidad a la acción de los organofosforados, por ejemplo: la AChE de *Haemonchus contortus* forma un complejo irreversible con el Haloxón, lo que produce la parálisis del verme y su expulsión desde el huésped tratado. En cambio, la AChE de los *Ascaris* no es tan susceptible y forma un complejo reversible, recuperándose la actividad de la enzima dentro de 32 hrs, tiempo que sin embargo, es suficiente para que sean expulsados por acción del peristaltismo normal del intestino del huésped.

El margen de seguridad para el huésped está determinado por la diferente susceptibilidad, que muestran las colinesterasas a la acción de los organofosforados.

Eficacia: El espectro de acción de los organofosforados en general está dirigido especialmente a los parásitos del caballo como son los gastrófilos, ascaris y oxyuris. En los rumiantes son efectivos frente a parásitos del abomaso como *Haemonchus* y del intestino delgado (*Nematodirus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*). Sin embargo, no presentan buena eficacia frente a los parásitos *Oesophagostomum* y *Chabertia*. En los carnívoros presentan buena eficacia frente a diferentes especies de *Ancylostoma*, *Uncinaria* además de ser activos contra los ascaris *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina* y *Trichuris vulpis*.

En cerdos los organofosforados son activos frente a estados adultos e

inmaduros de 4 semanas de *Ascaris suum* y *Trichuris suis*, formas adultas de *Strongyloides ransomi*, *Hyostrongylus rubidus*.

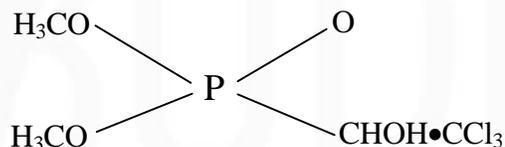
Farmacocinética: Por sus características de liposolubilidad, los organofosforados se absorben tanto desde la piel como del aparato digestivo. Se distribuyen virtualmente hacia todos los tejidos y tienden a acumularse en las grasas corporales, por lo que presentan un volumen de distribución amplio. También atraviesan la placenta y existe el riesgo de producir teratogénesis.

Son compuestos de muy lenta degradación por lo que permanecen en el organismo por períodos largos. La excreción es por diversas vías: renal, biliar, leche, sudor y respiración.

TRICLORFON

Es un antihelmíntico que se utiliza principalmente en caballos por su elevada eficacia frente a gastrófilos, ascaris y oxiuros.

Estructura química: La estructura química del triclorfón se muestra en la figura y corresponde a O,O-dimetil2,2,2-tricloro-1-hidroxiethylfosfonato.



Actividad antihelmíntica: El triclorfón se utiliza principalmente como antihelmíntico en equinos dado que presenta eficacia contra: *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Gastrophilus nasalis* y *Gastrophilus intestinalis*.

Asociado a sales de piperazina y fenotiazina, el triclorfón intensifica la eliminación de ascaris y elimina adicionalmente los pequeños estróngilos y el *Strongylus vulgaris*. También se puede asociar a derivados bencimidazoles como: mebendazol, fenbendazol, tiabendazol, febantel, etc., con el fin de aumentar la eficacia y producir la eliminación de ascáridos, oxyúridos, pequeños y grandes estróngilos (*S. vulgaris*, *S. equinus*, *S. edentatus*). Sin embargo, ninguna de estas asociaciones son efectivas contra estados larvarios ubicados en las arterias mesentéricas.

En perros el triclorfón es eficaz frente a los nemátodos comunes como *T. canis*, *Ancylostoma caninum* y *Trichuris vulpis*. También su uso proporciona un control aceptable de garrapatas y pulgas. También ha demostrado un 70% de eficacia sobre la sarna demodéica. Para todos estos parásitos el triclorfón se utiliza en forma de tabletas por vía oral.

Toxicidad: El triclorfón es un organofosforado relativamente seguro para los animales. En caballos la administración de 80 mg/Kg en la comida produce ablandamiento transitorio de las heces, mientras que la administración de la misma dosis por sonda gástrica da lugar a cólicos y diarreas. Por ello, los caballos antes del tratamiento deben recibir una ración de granos.

Los síntomas de intoxicación corresponden a aquellos derivados de la estimulación excesiva del sistema nervioso parasimpático, producto de la acumulación de acetilcolina en las sinapsis del SPS al estar inhibido su metabolismo.

Dosis y vías de administración:

Caballos: 40 mg/Kg vía oral para tratamiento de nemátodos y gastrófilos.
20 mg/Kg para ascáridos y gastrófilos.

Perros : 75 mg/Kg vía oral durante 3 a 4 días.

Capítulo 33

IMIDAZOTIAZOLES Y TETRAHIDROPIRIMIDINAS.

TETRAMISOL, LEVAMISOL

Estos antihelmínticos presentan un amplio rango de actividad sobre un gran número de especies parasitarias que afectan a las diferentes especies domésticas (ovinos, bovinos, cerdos, equinos, aves, perros y gatos). Presentan además, dos ventajas principales sobre otros antiparasitarios:

1. Son efectivos contra nemátodos tanto pulmonares como gastrointestinales.
2. Pueden ser administrados por vía oral en suspensión o polvo disuelto en el alimento y también por vía subcutánea o intramuscular.

Estructura química: Levamisol es el levo-isómero del dl-tetramisol, el cual fue introducido como antihelmíntico en 1966 y es una mezcla de dos isómeros: el isómero levógiro o L-tetramisol (=levamisol) que rota la luz polarizada hacia la izquierda y el isómero dextrógiro o R (+) tetramisol que rota la luz hacia la derecha.

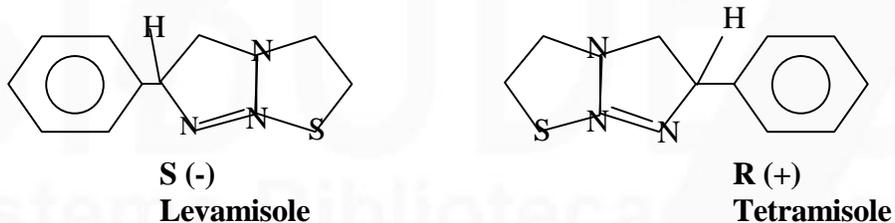


Figura 32-1. Estructura química de levamisol y tetramisol.

La mezcla es conocida como tetramisole (Nilverm, Ripercol) la que mediante diversos métodos químicos fue posible separar sus isómeros. Ensayos posteriores determinaron que la actividad antihelmíntica de la mezcla se debía en mayor parte al isómero L (levamisol), lo que permitió conocer además, que la dosis podía reducirse a la mitad al usar el isómero solo, aumentando con ello el margen de seguridad.

Mecanismo de acción: Levamisol es un agonista de receptores colinérgicos nicotínicos, que actúa como estimulante ganglionar de los nemátodos,

mecanismo mediante el cual produce una contracción muscular permanente y ejerce un efecto paralizante sobre los parásitos, los que de este modo son eliminados a través de las heces. También se describe que interfiere las vías metabólicas del parásito, bloqueando la acción de la enzima fumarato reductasa, disminuyendo la producción de ATP, interfiriéndose con ello la actividad normal de las células musculares del parásito, lo que da como resultado una parálisis y posterior expulsión del gusano.

Espectro antihelmíntico: La eficacia del Levamisol es esencialmente igual en rumiantes, ya sea si se administran en bolo, solución, pellets o bajo formulación inyectable. Su eficacia se extiende frente a los nematodos de bovinos, ovinos, caprinos, cerdos, aves, caninos y felinos. No se usa en equinos por su limitada eficacia y estrecho margen de seguridad.

RUMIANTES:

- En estos animales los estados adultos de los principales parásitos son removidos satisfactoriamente por este antihelmíntico de amplio espectro; siendo especialmente efectivo sobre los parásitos de rumiantes que se indican en la tabla 32-1.

Tabla 32-1. Eficacia antihelmíntica del levamisol en rumiantes.

Abomasum	Intestino delgado	Intestino grueso	Pulmón
<i>Haemonchus</i>	<i>Nematodirus</i>	<i>Oesophagostomum</i>	<i>Dictyocaulus</i>
<i>Ostertagia</i>	<i>Cooperia</i>	<i>Trichuris</i>	
<i>Trichostrongylus</i>	<i>Trichostrongylus</i>		
	<i>Bunostomum</i>		

- Los estados inmaduros de parásitos gastrointestinales de los rumiantes no son removidos tan efectivamente, por el levamisol como las formas adultas. Sin embargo, presenta una buena eficacia contra cepas de *Haemonchus* y *Trichostrongylus* resistentes a Thiabendazole.

CERDOS: El método más conveniente y ampliamente usado para desparasitar los cerdos con levamisol es adicionar el antihelmíntico al agua de bebida o en el alimento. En cerdos presentan una actividad de 90 a 100% contra: *Ascaris suum*, *Metastrongylus spp* (parásito pulmonar), *Oesophagostomum sp*. Los estados inmaduros de *Ascaris suum* y *Metastrongylus* son ampliamente removidos con la misma efectividad que las formas adultas

AVES: Presenta actividad contra formas adultas e inmaduras de: *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Capillaria obsignata*. Además tetramisol es efectivo contra *Syngamus trachea*

PERROS: Presenta una actividad superior al 95% contra: *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*. No presenta actividad contra *Trichuris vulpis*

EQUINOS: Levamisol es efectivo contra: *Parascaris equorum* y *Dictyocaulus*. Varios grandes y pequeños estrongilos no son efectivamente eliminados por levamisol aún en dosis de 40 mg/kg. Dosis superiores a 20 mg/kg causan efectos adversos y muerte lo que sumado a la actividad limitada contra grandes strongylus, contraindican el uso de levamisol en caballos.

Formulación y administración: Levamisol se ha formulado para administración oral (clorhidrato) subcutánea (clorhidrato y fosfato) y percutánea (clorhidrato). En monogástricos se administra como bolo en solución oral, como aditivo en el alimento o solución inyectable.

Farmacocinética: En monogástricos, la absorción y excreción de Levamisol es rápida después de la administración oral. Aproximadamente el 40% es excretado por la orina y también, a través de las heces donde se elimina el 41% durante un período de 8 días. Residuos en los tejidos no se encuentran en cantidades apreciables, aproximadamente el 0,9% de la dosis inicial es encontrada en los tejidos, especialmente se ubica en órganos de degradación y excreción como hígado y riñón. Siete días después de la dosificación no es detectado en los músculos, hígado, riñón, grasa, sangre u orina.

DOSIS:

Tetramisol: En bovinos, ovinos, caprinos y cerdos se administra en dosis de 15 mg/kg, no excediendo un total de 4.5 g en bovinos.

Levamisol: En estas especies, se recomienda en dosis de 7,5 mg/kg por vía oral o subcutánea.

Seguridad y toxicidad: Comparado con los bencimidazoles, el Tetramisol y Levamisol presentan un margen de seguridad más estrecho. El índice terapéutico del Tetramisol es de 2 a 3 veces superior a la dosis de 15 mg/kg. En cambio Levamisol presenta un índice terapéutico equivalente al doble del Tetramisol, ya que es activo contra estos parásitos con la mitad de la dosis.

La acción farmacodinámica del Levamisol o Tetramisol en el huésped sugiere que ejerce tanto efectos nicotínicos como muscarínicos. Los signos de

salivación, defecación y disturbios respiratorios debido a la contracción de los músculos lisos, son semejantes a los observados en intoxicaciones con organos fosforados. Además, diversas evidencias sugieren que la toxicidad de estos fármacos puede ser atribuídas a la inhibición de las colinesterasas, dando manifestaciones similares a la acción muscarínica de la acetilcolina, con contracción pupilar y bronquial, aceleración de la motilidad del tracto digestivo, salivación y bradicardia. Se describe también que levamisol posee efectos similares a la nicotina produciendo inicialmente estimulación y luego bloqueo de la transmisión ganglionar y neuromuscular.

El uso de lavamisol está contraindicado en hembras en lactación, cuya leche se destina a consumo humano. También, se debe evitar su uso en animales débiles o con alteraciones hepáticas y/o renales.

TETRAHIDROPIRIMIDINAS: PIRANTEL, MORANTEL

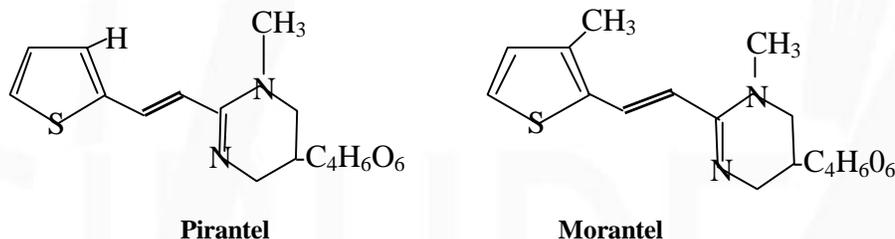


Figura 32-2. Estructura química de pirantel y morantel.

Son dos derivados imidazotiazol que fueron formulados como antihelmínticos de administración oral en rumiantes y muestran una elevada eficacia contra estados adultos de nemátodos gastrointestinales con una eficacia mínima contra estados larvarios. Además no presentan eficacia sobre parásitos pulmonares.

PIRANTEL. Fue introducido como antihelmíntico de amplio espectro para uso en ovinos en el año 1966. Posteriormente se comenzó a utilizar en otras especies tales como bovinos, porcinos, equinos y caninos. Es formulado como sales de pamoato o tartrato que son relativamente estables en su fase sólida, las soluciones acuosas son sin embargo inestables a la luz produciéndose una fotoisomerización con el resultado de una pérdida de potencia.

Espectro y mecanismo de acción antihelmíntico: El espectro antihelmíntico de pirantel se muestra en la Tabla 32-2.

Tabla 32-2. Espectro antihelmintico de las sales de pirantel en las diferentes especies.

EQUINOS	CERDOS	BOVINOS y OVINOS	PERROS
92-100% eficacia:	<i>Ascaris suum</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Toxocara canis</i>
<i>Parascaris equorum</i>	<i>Oesophagostomum</i>	<i>Ostertagia circumcincta</i>	<i>Ancylostoma caninum</i>
<i>S. Vulgaris,</i>		<i>Ostertagia ostertagii</i>	<i>Toxoascaris leonina</i>
<i>S. equinus</i>		<i>Trichostrongylus spp</i>	<i>Uncinaria</i>
		<i>Nematodirus spp</i>	<i>stenocephala</i>
Eficacia variable:		<i>Cooperia</i>	
<i>S. edentatus</i>		<i>Bunostomun</i>	
pequeños			
estróngilos			
<i>Oxyuris equi</i>			

No poseen eficacia frente a parásitos pulmonares como *Dyctiocaulus* o *Metastrongylus*. El pirantel tiene eficacia limitada frente a tricúridos.

Mecanismo de acción: El tartrato de pirantel es un agente bloqueador neuromuscular despolarizante tanto en los nemátodos como en el hospedador vertebrado. Estos fármacos estimulan la unión mioneural del parásito actuando como agonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina, produciendo una parálisis sostenida del parásito.

Farmacocinética: Después de la administración oral de tartrato de pirantel se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal de monogástricos. En cambio su absorción en rumiantes es baja. En perros sus concentraciones plasmáticas máximas se logran 2-3 h después de la administración oral y alcanza concentraciones de 3,4 ug/mL.

En cambio la sal pamoato de pirantel es muy insoluble y se absorbe muy poco desde el tracto gastrointestinal y se elimina por las heces bajo su forma activa.

La fracción de pirantel que es absorbida se metaboliza en el organismo existiendo una pequeña cantidad que permanece intacta en el momento de ser eliminada. Aunque no se han identificado los metabolitos se sabe que a lo menos la mitad de ellos poseen el esqueleto N-metil 1,3-propanodiamina, la que es más resistente al ataque metabólico.

Se excreta por vía renal principalmente en el cerdo y en el perro. El perro es la única especie que excreta el fármaco en la orina más que en las heces. En cambio en los rumiantes la mayor excreción se realiza por las heces.

Tabla 32-2. Dosis antihelminticas de las sales de pirantel en diferentes especies.

Tartrato de pirantel:	Caballos	12,5 mg/Kg
	Cerdos	22 mg/Kg
	Rumiantes	25 mg/Kg
Pamoato de pirantel:	Caballo:	6,6 mg/Kg de droga base
	Perro :	5 mg/Kg (perros de más de 2,2 Kg)
		10 mg/Kg (perros menores de 2,2 Kg)

Toxicidad: En general las sales de pirantel tienen un amplio margen de seguridad, siendo la dosis tóxica 7 veces más alta que la dosis antihelmíntica.

MORANTEL: Es un análogo metil-éster del pirantel formulado principalmente como tartrato para el control de la infección por nemátodos en los animales domésticos. Es más potente que pirantel por lo que requiere una menor dosis para ejercer su efecto antihelmíntico.

Cuando se administra por vía oral en bovinos, el 68% de la dosis se recupera en las heces y sólo un 14-17% es eliminado por la orina, lo que indica una baja absorción desde el tracto gastrointestinal y que parte de la dosis absorbida sufre metabolismo de primer paso. Además, la ausencia de eficacia sobre parásitos pulmonares como el *Dyctiocaulus*, puede explicarse también a la imposibilidad de lograr concentraciones sistémicas que actúen sobre el parásito con un adecuado nivel de eficacia.

Morantel ha sido formulado como bolo de liberación sostenida para administración intraruminal en bovinos. Esta forma farmacéutica ha sido diseñada para permanecer en el retículo/rumen de tal modo de facilitar una liberación continua de morantel a una tasa de 0,26-1,11 mg/kg al día, por un período de 90 días. Cuando se administra en terneros, previo a la salida a pradera, durante su primera estación de pastoreo, reduce la contaminación de la pradera y mejora la performance de los terneros.

Eficacia: Las sales de tartrato como fumarato de morantel presentan buena eficacia frente a estados adultos e inmaduros de *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia* y *Nematodirus* de los rumiantes.

Dosis: El tartrato de morantel se comercializa como una solución acuosa para la administración oral en dosis de 10 mg/Kg en ovinos y de 8,8 mg/Kg en bovinos.

Toxicidad: Tiene un amplio margen de seguridad y es mayor al que presentan las sales de pirantel.

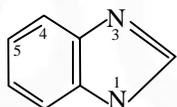
Capítulo 34

BENZIMIDAZOLES

La revolución en la terapia antihelmíntica comienza con el descubrimiento del Tiabendazol en la década del 60. Desde esa época, son numerosos los avances logrados en el campo de la investigación de las drogas antihelmínticas, la que se ha dirigido especialmente hacia el grupo de los benzimidazoles, razón por la cual estos compuestos han visto aparecer en sus filas a nuevos derivados que han aportado una mayor seguridad de uso, un espectro más amplio de actividad, a la vez que suman una considerable eficacia contra diversos estados inmaduros.

- Estructura química: Todos los miembros del grupo son derivados del compuesto original tiabendazole, razón por la cual comparten una estructura básica central común, constituido por un grupo carbamato (Fig. 33-1), el que consiste en un sistema de 2 anillos en el cual un grupo benceno se fusiona en las posiciones 4 y 5 del anillo imidazol. Las diferencias de eficacia y farmacocinética que existe entre los distintos compuestos, se explica por modificaciones químicas que experimenta el núcleo básico en las posiciones 2 y 5.

Químicamente se pueden clasificar en los siguientes grupos:



- Benzimidazoles tiazolil*: Tiabendazole (TBZ), Carbendazole (CBZ).
- Benzimidazoles Metilcarbamatos*: Parbendazole (PBZ) - Carbendazole (CBZ) - Mebendazole (MBZ) - Oxibendazole (OBZ) - Fenbendazole (FBZ) - Albendazol (ABZ) - Oxfendazole (OFZ) - Luxabendazole (LBZ) - Ricobendazole (albendazole sulfóxido, ABZSO).
- Benzimidazoles halogenados*: - Triclabendazol (TCBZ).
- Pro-benzimidazoles*: Tiofanato (TPT) - Febantel (FBT)- Netobimin (NTB).

Los sustitutos de la posición 2 gobiernan la potencia inherente a la droga, mientras que las sustituciones en la posición 5 se relacionan más bien con las características de cinética de los compuestos. Así es posible la obtención de una variedad de derivados con diferencias farmacológicas y de eficacia, aún a

pesar de poseer un núcleo común.

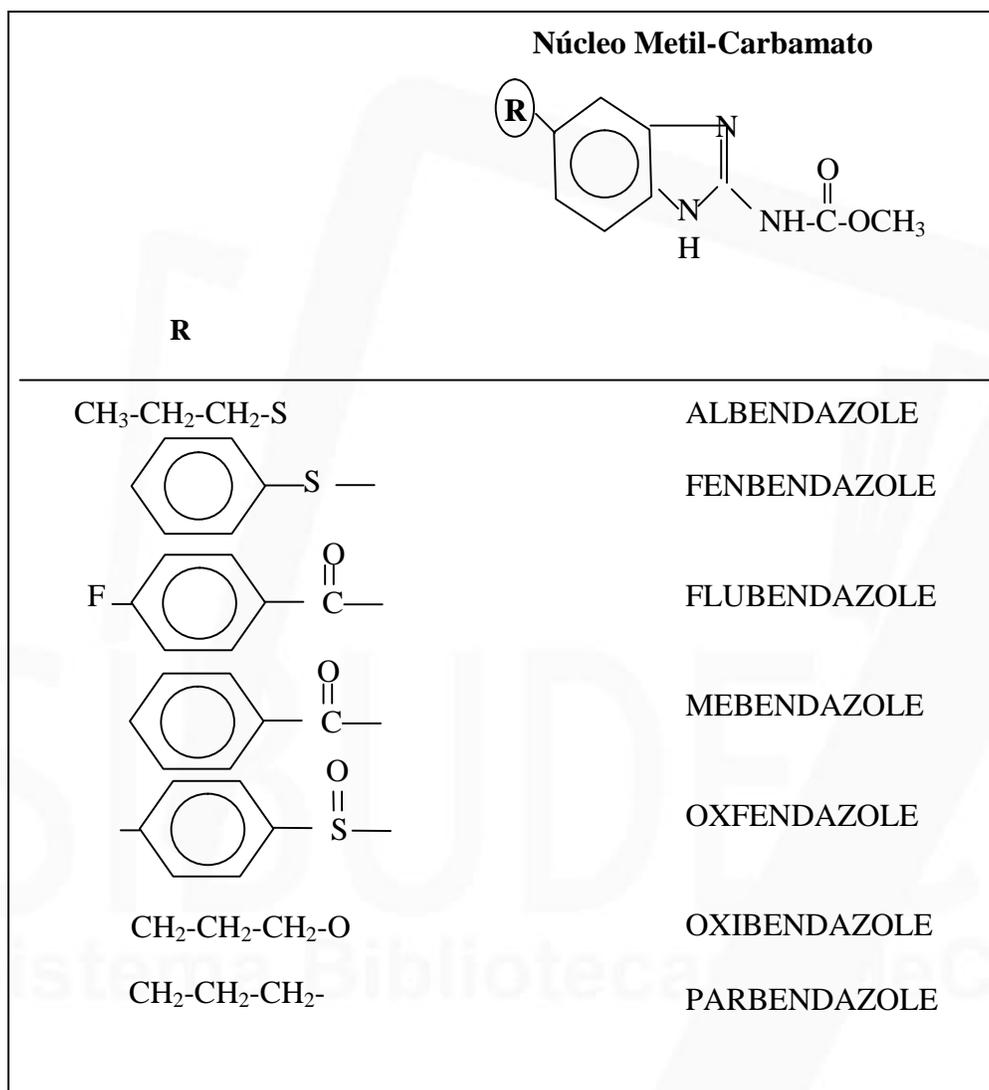


Fig 33-1. Estructura química de los benzimidazoles.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de los benzimidazoles (BZDs), se manifiesta a través de la interferencia de los procesos metabólicos tendientes a la obtención de energía, ya sea mediante la inhibición de reacciones mitocondriales, bloqueando la actividad de la enzima fumarato reductasa o bien interfiriendo directamente en el transporte de glucosa.

Ambos procesos son de importancia vital para el mantenimiento de las funciones de sobrevivencia del parásito. Se sabe además, que los benzimidazoles son capaces de interactuar y destruir una proteína estructural de las células intestinales de los nemátodos conocida como "tubulina", lo que trae como consecuencia la desaparición de los microtúbulos de dichas células, decreciendo así la absorción y digestión de nutrientes principalmente la glucosa.

Para el caso de los llamados pro-benzimidazoles, se ha establecido que es necesario la metabolización de estos compuestos en el organismo del huésped, hacia benzimidazoles verdaderos y ejercer así su acción antiparasitaria de un modo semejante al ya descrito.

La utilización de las vías fermentativas y del metabolismo anaeróbico, a que recurre el parásito, difieren de las vías aeróbicas principales del huésped. Es por ello que este grupo de fármacos son activos únicamente frente a los parásitos, siendo por el contrario muy bien tolerados por el huésped.

Farmacocinética: Los BZDs tienen una limitada solubilidad en agua, lo cual limita su administración a las vías oral e intraruminal. La superficie de mucus en el tracto gastrointestinal (GI), se comporta como una barrera lipídica en la absorción de sustancias activas. Es necesaria la solubilización de los compuestos BZDs en los fluidos GI para facilitar la absorción a través de la mucosa digestiva para lograr una adecuada biodisponibilidad plasmática. La influencia del rumen como compartimento que regula el comportamiento farmacocinético de los BZDs es ampliamente conocido. El rumen ocupa un 20% del volumen total del animal y nunca se vacía, por lo tanto el proceso de fermentación es continuo, mezclándose permanentemente el contenido ruminal por acción de las contracciones de este órgano. El gran volumen del rumen y la extensiva permanencia del material alimenticio en el mismo, aumenta el tiempo de residencia de los fármacos en dicho órgano, retardando el pasaje del antihelmíntico al tracto GI posterior.

Una vez que el antihelmíntico es absorbido en el tracto GI, como droga madre ó en forma de metabolitos formados en el tubo digestivo, es rápidamente distribuido a diferentes tejidos. La mayoría de los BZD se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 50%. Los BZD metil-carbamatos y sus diferentes metabolitos, poseen un PKa entre 6.8 y 7.8. De esta forma, estas moléculas se encuentran principalmente en su forma no ionizadas (lipofílica) a pH plasmático, lo cual favorece su distribución desde plasma hacia

diferentes tejidos. Este patrón de distribución es especialmente importante en lo que se refiere al tracto GI donde son intercambiados reversiblemente entre el plasma y el tracto digestivo. El secuestro abomasal de estas moléculas, basado en un fenómeno de trampa iónica es relevante, tanto en lo que hace al comportamiento farmacocinético, como en lo que respecta a la eficacia antihelmíntica. Así las concentraciones plasmáticas reflejan las concentraciones de antihelmíntico a la que están expuestas los parásitos en la mucosa ó en el lumen del tubo digestivo.

Los compuestos BZD son extensamente metabolizados en el hígado por procesos de oxidación e hidrólisis los metabolitos que son más polares que las drogas madres. Los metabolitos oxidados e hidrolizados, se conjugan con ácido glucurónico o con sulfatos para aumentar su polaridad y para facilitar su excreción biliar y/o urinaria de acuerdo al peso molecular. El metabolismo de los BZD tioeteres (albendazole (ABZ), fenbendazole (FBZ)) es catalizado por el sistema de oxidasas microsomales hepáticas; las reacciones de biotransformación mas importantes son sulfoxidación e hidroxilación.

El metabolismo de los BZD depende fundamentalmente de las sustituciones presentes en la posición 5 del de anillo BZD. Dicha posición es blanco de las reacciones metabólicas de Fase I. Esta sustitución es particularmente importante porque permite el retardo de la biotransformación y, extiende el tiempo de residencia del fármaco activo, lo cual mejora la eficacia antihelmíntica. La presencia de un átomo de azufre en la sustitución anteriormente nombrada retarda el metabolismo. FBZ y ABZ son metabolizados en sus respectivos *sulfóxidos* (OFZ y ABZSO) y *sulfonas* (FBZSO₂ y ABZSO₂, respectivamente), por oxidación microsomal. Estos metabolitos, se distribuyen y son concentrados en el tracto GI, principalmente en el abomaso.

Mientras el sistema microsomal hepático es el principal sitio para la oxidación de compuestos BZD, el tracto GI es más activo en la reducción de los metabolitos sulfóxidos en su predecesor tioeter (por ejemplo: ABZSO en ABZ). Estas reacciones de reducción, son realizadas por la microflora ruminal e intestinal, es de suma trascendencia para la eficacia clínica de estos compuestos. Así por ejemplo ABZ es más activo para unirse a tubulina de nemátodos que ABZSO, mientras que ABZSO₂ es un metabolito inactivo. Por lo tanto la conversión del metabolito ABZSO (proveniente del plasma) en su correspondiente tioeter (ABZ) resulta en una ventaja en términos de eficacia.

Espectro antihelmintico: Se ha demostrado que la necesidad de que el contacto entre el antihelmíntico y el parásito sea lo mas prolongado posible, es un factor muy importante para asegurar la eficacia antiparasitaria, ya que la muerte del parásito sobreviene sólo cuando se agotan las fuentes de energía de éste. Este proceso es bastante lento, sobre todo si se le compara con el mecanismo de acción de otros antiparasitarios, como por ejemplo el de aquellos que producen parálisis muscular en el parásito.

Otros factores que condicionan la eficacia de estos fármacos son el tamaño de la partícula y la vía de administración del compuesto.

Por su elevada actividad sobre un gran número de nemátodos gastrointestinales y pulmonares de la mayoría de las especies domésticas, a los miembros de este grupo se les clasifica como antihelminticos de amplio espectro.

Rumiantes: En rumiantes las dosis orales usuales de benzimidazoles son capaces de remover todos los parásitos adultos y la mayoría de los estados larvarios de los principales nemátodos gastrointestinales de importancia, como son: - *Haemonchus* - *Cooperia* - *Ostertagia* - *Chavertia* - *Trichostrongylus* - *Nematodirus*.

Tabla 33-1: Espectro general de actividad de algunos benzimidazoles en rumiantes.

Antihelmíntico	Nematodos GIT	Larvas inhibidas	Vermes pulmón	Fasciola
Tibendazole	+	-	-	-
Parbendazole	+	±	-	-
Fenbendazole	+	+	+	-
Oxfenbendazole	+	+	+	-
Albendazole	+	+	+	+
Febantel	+	+	+	-
Tiofanato	+	±	-	-

Se agrega además una marcada actividad sobre vermes pulmonares, donde destaca la eficacia de Oxfendazol, Febantel, Cambendazol, Fenbendazol, frente a infecciones por *Dyctiocaulus viviparus*. También presentan elevada eficacia sobre estados larvarios e hipobióticos de *Ostertagia*.

Equinos: En la especie equina los benzimidazoles poseen una efectividad considerablemente alta sobre los grandes y pequeños strongylos, como también sobre los ascaris. La acción sobre estados maduros e inmaduros de *Oxyuris* es lograda en forma satisfactoria sólo por los benzimidazoles tales

como Mebendazol, Oxfendazol y Oxibendazol.

Por la importancia que reviste como agente causal de alteraciones circulatorias en el equino, los *strongilos* merecen especial atención. Es necesario tener presente que estados larvarios de grandes *strongilos* en migración, como así también larvas enquistadas de pequeños *strongilos*, no son afectadas por estos fármacos a dosis terapéuticas normales. Frente a estos parásitos se han visto resultados relativamente satisfactorios al usar por ejemplo febendazol en forma continua por espacio de 5 días.

Tabla 33-2: Porcentajes promedios de remoción esperada para algunos benzimidazoles de uso en equinos.

Compuestos	<i>Ascaris</i>		<i>Strongylus</i>		<i>Oxyuris</i>	
		<i>vulgaris</i>	<i>edentatus</i>	<i>pequeños</i>	<i>maduros</i>	<i>inmaduros</i>
Tiabendazol	10-75	95-100	95-100	90-100	90-100	30-40
Mebendazol	95-100	95-100	65-95	80-95	95-100	95-100
Cambendazol	95-100	95-100	95-100	90-100	95-100	95-100
Fenbendazol	90-100	95-100	90-100	95-100	95-100	50
Oxfendazol	90-100	95-100	95-100	95-100	95-100	95-100
Oxibendazol	90-100	95-100	95-100	95-100	95-100	95-100
Febantel	95-100	95-100	95-100	95-100	95-100	95-100

Porcinos: En esta especie presentan una adecuada acción sobre los principales parásitos intestinales, tales como *Oesophagostomum*, *Strongyloides*, *Hyostromylus* y *Ascaris*. Sin embargo, el tiabendazol presenta una escasa actividad sobre *Ascaris*. Además, los parásitos pulmonares no son afectados en forma significativa ni en grado adecuado que justifique su uso en esta especie para el control de este tipo de parásitos.

Especies menores: Tanto en caninos como en felinos, los benzimidazoles tienen una acción limitada en cuanto al número de compuestos que presentan actividad contra las formas parasitarias de estas especies, tan solo *fenbendazol* y *mebendazol* han mostrado un espectro de actividad satisfactorio. En estas especies, el mebendazol es el antihelmíntico de mayor actividad, presentando una alta eficacia contra: *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina* y *Trichuris vulpis*. También, muestra cierto grado de eficacia sobre algunas tenias. Sin embargo, la actividad de estos antihelmínticos sobre *Echinococcus granulosus* y *Dipilidium caninum* es muy reducida.

Lo que no se debe olvidar es que el esquema de tratamiento debe considerar el uso de dosis repetidas (2 veces al día) por espacio de 5 días como mínimo.

Toxicidad y contraindicaciones: Todos estos antihelmínticos se caracterizan

por su baja toxicidad en mamíferos. Esto se explica por el mecanismo de acción de estos fármacos que les permite desarrollar su toxicidad selectiva sobre los parásitos, por ello no se describen limitaciones para su administración, incluso en individuos jóvenes, enfermos o débiles. Sin embargo, algunos benzimidazoles como *oxfendazol* y *albendazol*, son **teratogénicos**, y están contraindicados en animales con preñez temprana. También es recomendable recordar que debido al mayor tiempo de eliminación desde el organismo de los benzimidazoles menos solubles, se aconseja que los productos provenientes de animales tratados, no sean destinados a consumo humano.

Resistencia a los benzimidazoles: Los benzimidazoles son drogas que no han escapado al fenómeno denominado de resistencia o tolerancia. Diversos estudios han establecido una estrecha relación entre áreas con ciclos anuales de infección y una alta frecuencia de tratamientos antihelmínticos, en zonas con alta incidencia de parasitismo. También, es importante considerar el rol que juegan las dosificaciones subterapéuticas en la génesis de esta tolerancia. Es probable que sean muchos más los factores que están influyendo, pero lo que sí es claro es que las repercusiones económicas de este problema son considerables y lo suficientemente importantes como para justificar un programa de rotación, a través de las diferentes generaciones de parásito, de las drogas utilizadas, cuidando que los fármacos a alternar sean o pertenezcan a grupos químicos diferentes.



Capítulo 35

LACTONAS MACROCICLICAS

AVERMECTINAS Y MILBEMICINAS

AVERMECTINAS : Las **avermectinas** (AVM) son una familia de lactonas macrocíclicas aisladas desde el actinomicete *Streptomyces avermitilis* que incluye a una serie de compuestos de origen natural o semisintéticos que comparten características estructurales y físico-químicas similares, junto con presentar un mecanismo de acción común, asociado a una potente actividad antihelmíntica y endectocida. A este grupo pertenecen, la abamectina, la ivermectina y la doramectina.

La estructura química de las AVM está estrechamente relacionada con la estructura de las **milbemicinas**, otro grupo de lactonas macrocíclicas de 16-carbonos aisladas de otra especie de actinomicetes, descubiertos inicialmente como potentes miticidas e insecticidas, lo que posteriormente dio origen a compuestos con actividad antihelmíntica y endectocida como es la moxidectina, que presenta características de mecanismo de acción, potencia y de actividad antiparasitaria muy similar al grupo de las AVM. La principal diferencia estructural entre las milbemicinas y las AVM es la sustitución del anillo macrólido de la avermectina por un grupo disacarido en posición 13.

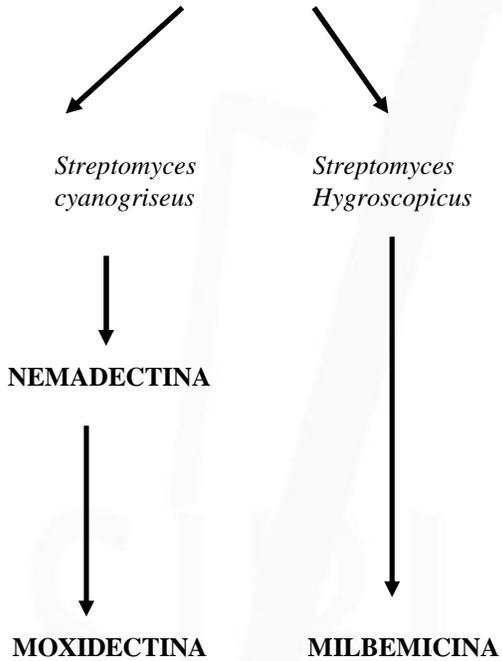
Características químicas: Las avermectinas son sustancias altamente lipofílicas y se disuelven en solventes orgánicos como cloroformo, clorometileno, acetona, tolueno, etc. Su solubilidad en agua es muy baja.

Abamectina (Avermectina B1) contiene a lo menos 80% de avermectina B1a y no más de 20% de avermectina B1b. **Ivermectina** es un derivado semisintético que contiene, por lo menos un 80% de 22,23-Dihidroavermectina B1a y no más de un 20% de 22,23-Dihidroavermectina B1b. Se define también a la Ivermectina, como el derivado desmetilado de la avermectina B1.

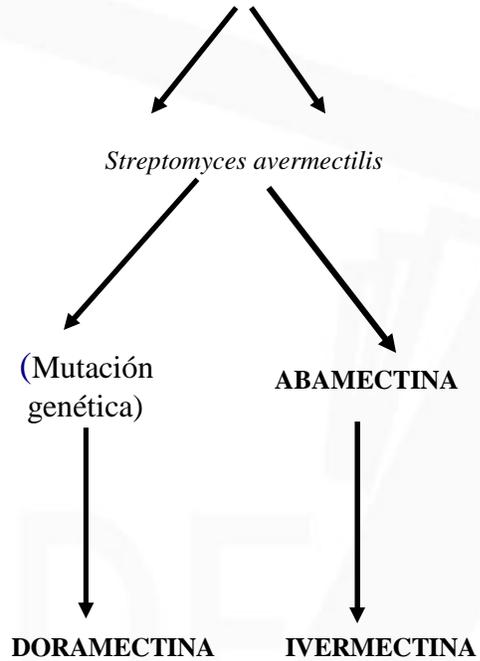
Moxidectina es un antihelmíntico derivado de las milbemicinas. Es un compuesto semisintético obtenido por modificación química de la nemadectina, que es un producto natural obtenido de la fermentación del *Streptomyces cyaneogriseus ssp. noncyanogenus*.

LACTONAS MACROCICLICAS

- Familia de MILBEMICINAS



- Familia de AVERMECTINAS



IVERMECTINA.

La ivermectina, es el miembro mas antiguo y de mayor uso del grupo de avermectinas disponibles como producto comercial. Tiene eficacia sobre los diferentes parásitos de bovinos, ovinos y caprinos, equinos, porcinos, pollos, perros y gatos. Actualmente, es el más potente antiparasitario, ya que sus niveles de dosis son medidos en "ug/kg" de peso vivo del animal y puede ser administrado por vía oral o parenteral (subcutánea o intramuscular).

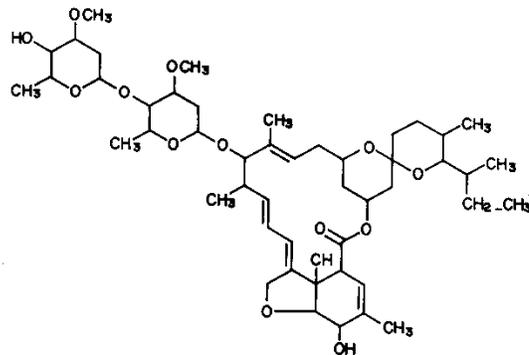


Figura 34-1. Estructura química de ivermectina.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de la ivermectina ha sido extensamente estudiado en varios organismos invertebrados tales como nemátodos, crustáceos e insectos. Sin embargo un mecanismo exacto de acción ha sido difícil de determinar. La creencia más común es que ivermectina ejerce un efecto paralizante de la musculatura de los parásitos, mediante el aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro. Este aumento de la conductancia al cloro estimulada por ivermectina puede ser revertida por los antagonistas del ácido gamma amino butírico (GABA), bicuculina y picrotoxina, sugiriendo que actuaría a nivel de un canal de cloro regulado por GABA. Sin embargo, no está claro si la acción de la ivermectina es debida a que (1), actúa como agonista GABA; (2) estimula la liberación de GABA; o bien (3) potencia la unión del GABA a su receptor. No obstante el resultado final es el bloqueo de la transmisión post-sináptica del impulso nervioso.

En la presencia de ivermectina los iones cloro fluyen a través de la membrana de las células post-sinápticas durante el período en el cual debiera estar entrando Na^+ . Esto causa que la células post-sinápticas permanezcan cargadas negativamente de tal modo que los estímulos excitatorios no son recibidos por las motoneuronas en los nemátodos como tampoco son percibidos por las células musculares de los artrópodos y a pesar de que estas mantienen su capacidad de contraerse no son capaces de recibir la señal excitatoria. En el parásito, el bloqueo mediado por GABA, se va a producir en la sinapsis entre el nervio ventral y los nervios motores, con una incoordinación final y expulsión del parásito. Por lo tanto, para muchos parásitos nemátodos y artrópodos el resultado final es la parálisis y muerte. Dado que la ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica, determina

un amplio margen de seguridad. En cambio en los invertebrados, estas ramas nerviosas, regulan la función de los músculos periféricos.

Debido a que tanto su estructura como mecanismo de acción no tienen similitud con otros antiparasitarios, no se describen resistencias cruzadas. Se le describe además, como un antihelmíntico de alta potencia, siendo necesarias dosis mucho más pequeñas que de las de otros antihelmínticos para lograr su acción.

Eficacia antiparasitaria: La ivermectina, es activa contra dos grandes grupos de parásitos: nemátodos y artrópodos. Tiene escasa o nula acción sobre tremátodos y céstodos, que carecen de la neurotransmisión mediada por el GABA. Tampoco presenta eficacia contra protozoos.

Es altamente eficaz contra estados adultos, larvas en desarrollo y estados inhibidos de todos los nemátodos parásitos importantes en muchas especies animales. Tiene también una acción ovicida, por supresión de los procesos reproductivos de los parásitos.

Los nemátodos contra los cuales la Ivermectina es efectiva, pertenecen a las siguientes superfamilias:

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| - <i>Trichostrongyloidea</i> | - <i>Oxyuroidea</i> |
| - <i>Strongyloidea</i> | - <i>Spiruroidea</i> |
| - <i>Metastrongyloidea</i> | - <i>Filaroidea</i> |
| - <i>Ascaridoidea</i> | - <i>Trichuroidea</i> . |

El GABA, también actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso de los artrópodos, de ahí entonces que la ivermectina sea eficaz contra ectoparásitos. Ivermectina es eficaz frente a los ácaros de la sarna y los piojos chupadores (*Anoplura*). Menos susceptibles son los piojos masticadores (*Mallophaga*). Los ácaros, son más susceptibles a la Ivermectina en dosis de 0,2 mg/kg vía subcutánea (s.c.), que actúa sobre ácaros productores de sarna: *Sarcoptes* y *Psoroptes*. Su eficacia disminuye al administrarla por vía oral.

- **Nemátodos.** La Ivermectina, es activa sobre todas las especies de nemátodos gastrointestinales y pulmonares (*Dyctiocaulus viviparus*), de los rumiantes. En estas especies, ha demostrado su eficacia sobre estados adultos e inmaduros, 4º estado inhibido o hipobiótico y sobre variedades resistentes a otros antihelmínticos. La droga, muestra una actividad contra

nemátodos muy similar ya sea si se administra vía oral o parenteral.

- **Acaros.** Con dosis de Ivermectina de 0,2 mg/kg s.c, se obtiene una alta efectividad, ya sea parasitológica como clínica, sobre los ácaros de la sarna: *Psoroptes ovis* y *Sarcoptes bovis*.
- **Moscas** (larva parásita). Dosis de 0,2 mg/kg s.c. muestran una eficacia del 100% sobre estados adultos y larvarios de *Haematobia irritans*.
- **Piojos.** Elevada eficacia sobre los piojos chupadores como *Haematopinus eurysternus* y *Linognatus vituli*, fue obsevada en bovinos tratados con una dosis de ivermectina mayor o igual a 0,1 mg/kg s.c.

Tabla 34-1. Actividad antihelmintica de ivermectina en rumiantes.

BOVINOS	OVINOS y CAPRINOS
Gastrointestinales:	Gastrointestinales:
<i>Haemonchus (L4-A)</i>	<i>Haemonchus</i>
<i>Trichostrongylus (L4-A)</i>	<i>Trichostrongylus</i>
<i>Cooperia (L4-A)</i>	<i>Cooperia</i>
<i>Nematodirus (L4-A)</i>	<i>Nematodirus</i>
<i>Ostertagia (L4-Li-A)</i>	<i>Trichuris</i>
<i>Oesophagostomum (L4-A)</i>	<i>Chavertia</i>
	<i>Ostertagia</i>
	<i>Oesophagostomum</i>
Pulmonares:	
<i>Dictyocaulus (L4-A)</i>	
Acaros	Acaros:
<i>Psoroptes ovis</i>	<i>Psoroptes ovis</i>
<i>Sarcoptes bovis</i>	
Piojos:	
<i>Haematopinus eurysternus</i>	
<i>Lignosnatus vituli</i>	
Moscas:	Larvas de mosca:
<i>Haematobia irritans</i>	<i>Mallophagus ovinus</i>
Otros	
<i>Hypoderma bovis</i>	
L4 = larva de 4º estado	A = adultos
	Li = larvas inhibidas

La mayoría de los nemátodos, son altamente susceptibles a la Ivermectina cuando se administra por vía oral o parenteral, en dosis única de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso vivo.

EQUINOS:

- **Nemátodos.** La dosis de ivermectina en esta especie es de 0,2 mg/kg, con amplio espectro de eficacia sobre nemátodos gastrointestinales, como también sobre larvas de moscas (parásitos del estómago) y debe ser administrada por vía oral. La susceptibilidad a la ivermectina de las especies parasitarias del equino se muestra en la tabla 34-2.

Para evitar infecciones por *Strongyloides westeri* en potrillos, además de eliminar los parásitos gastrointestinales, se recomienda el tratamiento de las yeguas después del parto. Mediante este sistema, se disminuyen las altas contaminaciones de las pasturas con huevos del mencionado parásito.

- **Moscas** (larvas parásitas). Una dosis estándar de Ivermectina de 0,2 mg/kg oral, ha sido efectiva sobre *Habronema sp.* y *Draschia megastoma*, aunque en algunos casos, ha sido necesario un segundo tratamiento. Esta dosis, también ha sido eficaz contra diferentes especies de *Gastrophilus*.

Tabla 34-2. Actividad antihelmíntica de ivermectina en equinos y caninos

EQUINOS	CANINOS
Gastrointestinales:	Gastrointestinales:
<i>Strongylus vulgaris</i>	<i>Ancylostoma caninum</i>
<i>S. vulgaris</i> arterial (L4)	<i>Toxocara canis</i>
<i>S. equinus</i>	<i>Toxocara leonina</i>
<i>S. edentatus</i>	<i>Trichuris vulpis</i>
Pequeños estróngilos:	Parásitos del corazón
<i>Triodontophorus</i>	<i>Dirofilaria immitis</i>
<i>Oesphagodontus</i>	
<i>Parascaris equorum</i>	
<i>Oxyuris equi</i>	
<i>O. equi</i> L4	
<i>Trichostrongylus axei</i>	
	Artrópodos
	<i>Otodectes cynotis</i>
	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Otros	
<i>Habronema spp.</i>	
<i>Draschia</i>	
<i>Onchocerca microfilaria</i>	
<i>Gastrophillus nasalis</i>	
<i>G. intestinalis</i>	

CANINOS:

- **Nemátodos.** Con dosis de Ivermectina de 0,2 mg/kg s.c., se obtiene una

alta efectividad sobre estados adultos y larvarios de los diversos parásitos que se muestran en la tabla 2.

- **Acaros.** Con una sola dosis de Ivermectina de 0,2 mg/kg s.c., pueden ser atacados los estados en desarrollo de *Sarcoptes scabiei*.

Farmacocinética. Estos compuestos son lactonas macrocíclicas de alto peso molecular y con características lipofílicas muy particulares que les dan propiedades farmacocinéticas y de espectro notoriamente diferentes a otros fármacos antihelmínticos. El comportamiento farmacocinético de esta droga depende de la formulación, la vía de administración utilizada y la especie animal a la cual se administra.

La pobre solubilidad de ivermectina en agua favorece la deposición de la droga en el sitio de administración subcutánea, lo cual actúa como un depósito de droga que retarda la absorción y favorece una mayor permanencia del fármaco en el organismo. Ha sido demostrado que la composición de la formulación, afecta notoriamente la cinética de absorción, el perfil farmacocinético y la eficacia de ivermectina administrada parenteralmente. La inyección subcutánea de ivermectina formulada en un vehículo no-acuoso (60% propilenglicol, 40% glicerol formal; Ivomec, MSD) resulta en una absorción más lenta, una menor concentración plasmática (C_{max}), pero en una vida media más prolongada que la administración de la droga en un vehículo acuoso. El vehículo acuoso favorece una absorción más rápida, pero también la residencia del antihelmíntico es más corta. La administración oral de ivermectina en rumiantes resulta en una biodisponibilidad menor que la obtenida tras la administración parenteral.

Ivermectina se distribuye extensamente en diferentes tejidos, siendo de especial relevancia la distribución en el tejido adiposo que actúa como depósito del fármaco. Se excreta en concentraciones elevadas en la bilis de ovinos y bovinos, lo cual explica las altas concentraciones detectadas en el contenido duodenal e ileal, las que posteriormente son eliminadas en la materia fecal. También una importante proporción del fármaco puede eliminarse por leche en animales en lactancia. Cualquiera sea la ruta de administración, más del 98% de la dosis de ivermectina es excretada en las heces, mientras que el remanente se elimina por la orina y la leche.

Formulaciones y dosis para uso en animales. Ivermectina viene formulada como una solución inyectable estéril al 1,0% para uso en rumiantes en dosis de

0,2 mg/kg por vía s.c.

Esta disponible como formulación oral en pasta para uso en caballos. Como norma general, cabe mencionar que la formulación inyectable para bovinos no debe ser administrada en equinos.

Toxicidad y efectos adversos: En general la ivermectina es un antihelmíntico seguro sobre todo en rumiantes donde presenta un amplio margen de seguridad. En dosis terapéuticas, no se han observado efectos adversos en bovinos. En las mismas condiciones, tampoco se han observado efectos nocivos sobre la preñez. Pueden sí presentarse reacciones sépticas ocasionales que presumiblemente, se relacionan con contaminación de las agujas. Se ha administrado ivermectina vía subcutánea en bovinos en dosis única 30 veces superior a la dosis terapéutica (de 0,2 mg/kg) y los animales no demostraron signos de toxicidad. Sólo se empezaron a observar trastornos y muertes cuando la dosis se aumentó a 40 veces la dosis recomendada.

En cambio en monogástricos como caballos y perros se han descrito cuadros de intoxicación por sobredosis con depresión, ataxia, ceguera y síntomas generales derivados de la acción depresora de la estimulación de los receptores de GABA en el SNC. En perros, se observaron trastornos al usarla en dosis de 5 y 10 mg/kg. En el caballo, se observan signos tóxicos al aumentar la dosis a 3 y 12 mg/kg, es decir, 60 veces las dosis terapéuticas. Además, se han descrito algunos casos de miositis clostridial asociados a la administración de ivermectina por vía intramuscular (i.m).

En bovinos y perros, no se han presentado efectos teratógenos al administrar el doble de la dosis recomendada y en tratamientos repetidos por vía s.c. y oral.

DORAMECTINA

Es un agente antihelmíntico derivado semisintético de la Avermectina que posee un amplio espectro de actividad parasitaria con alto grado de eficacia sobre nemátodos y artrópodos. Presenta un elevado nivel de eficacia sobre estados adultos y larvarios de parásitos gastrointestinales y pulmonares de rumiantes, entre los que destacan *Ostertagia ostertagi* (incluido estados inhibidos), *Haemonchus*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia oncophora* (estados adultos y larvas inhibidas), *Strongyloides* y *Dictyocaulus viviparus*. Mientras que su actividad endectocida se ejerce sobre diferentes especies de ácaros productores de sarna, tales como *Psoroptes bovis* y *Sarcoptes scabiei*.

También, posee elevada eficacia sobre diferentes especies de piojos como *Haematopinus*, *Lignonatus* y *Damalinea*.

La mayor parte de la información disponible acerca de la eficacia antihelmíntica y endectocida de doramectina está orientada hacia las especies rumiantes y no existe literatura que indique el grado de eficacia sobre especies parasitarias que afectan a los equinos. Un estudio preliminar realizado en yeguas adultas y potrillos de 7 meses de edad Fina Sangre de Carreras, determinó un 98% de eficacia en la reducción del recuento fecal de huevos. Los autores destacan además que no se observaron efectos secundarios o adversos en los animales tratados con una dosis de 0,2 mg/kg de una formulación comercial para bovinos administrada por vía intramuscular.

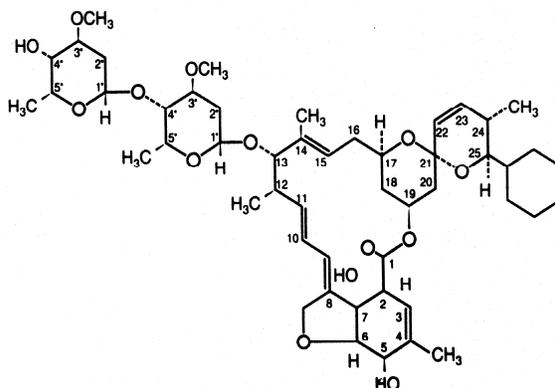


Figura 34-2. Estructura química de doramectina

Cuando se administra por vía parenteral (subcutánea ó i.m.) en dosis de 0,2 mg/kg en bovinos, doramectina exhibe una potente actividad terapéutica y profiláctica contra nemátodos y artrópodos del vacuno, la que es consistente con el perfil farmacocinético de este antihelmíntico administrado utilizando una formulación micelar acuosa de tipo experimental .

Al igual que la ivermectina, se ha propuesto que la farmacocinética y la eficacia de doramectina puede ser modificada considerablemente por la formulación y la vía de administración. Además, se ha establecido que la eficacia antihelmíntica de estos compuestos está asociada a concentraciones plasmáticas prolongadas. Estudios han demostrado que doramectina administrada por vía subcutánea logra concentraciones más altas y sostenidas que la ivermectina, estas diferencias en el perfil farmacocinético

pueden ser las responsables de las diferencias en la actividad antihelmíntica entre ambos compuestos como ha sido demostrado en rumiantes.

MOXIDECTINA

Es una milbemicina obtenida por modificación química de la nemadectina, producto natural de la fermentación del *Streptomyces cyanogriseus non-cyanogenus*, que se caracteriza por ser un compuesto de bajo peso molecular (M.W.639,8), más hidrosoluble (4,3 mg/l) que ivermectina y abamectina. Estas pequeñas diferencias físico-químicas entre las moléculas pueden producir diferencias en : la flexibilidad de la formulación, la conducta farmacocinética, los mecanismos de captación de droga por el parásito, en el desarrollo de resistencia y en la toxicidad.

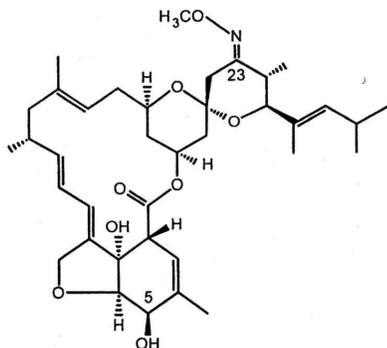


Figura 34-3. Estructura química de moxidectina

Aunque es una lactona macrocíclica con una estructura química muy semejante a la ivermectina, presenta algunas diferencias en lo relativo a su conducta metabólica y a sus características farmacocinéticas. Se administra principalmente por vía subcutánea aunque algunas soluciones para administración tópica pour-on están siendo desarrolladas. Luego de la administración subcutánea en novillos se detecta moxidectina en todos los tejidos con una mayor concentración en el tejido adiposo donde permanecen residuos durante 12-15 días. Concentraciones significativamente menores se detectan en hígado, riñones y músculos. Se metaboliza principalmente a nivel microsomal dando origen a metabolitos hidroximetilados en C29/C30. La principal vía de eliminación es a través de las heces. Su eficacia antihelmíntica ha sido estudiada especialmente en rumiantes, siendo efectiva frente a nemátodos de los géneros *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus* y *Dyctiocaulus*.

Capítulo 36

FARMACOS FASCIOLICIDAS

Tabla 35-1. Principales grupos de fármacos fasciolicidas para uso en animales.

FARMACOS FASCIOLICIDAS	
1. Hidrocarburos halogenados	
- Tetracloruro de Carbono	
- Hexacloroetano	
- Tetradifluoroetano	
2. Compuestos nitrofenolicos y bifenolicos	
- Nitroxinil	
- Niclofolan	
- Bitionol	
- Hexaclorofeno	
3. Salicilanilidas	Bromosalanos
- Oxiclozanida	- Bromofenofos
- Rafoxanide	- Dibromosalan
- Closantel	- Brotiamida
4. Benzimidazoles y pro-benzimidazoles	
- Triclabendazol	
- Albendazol	
- Netobimin	
5. Sulfonamidas	
- Clorsulón	

Desde la introducción del tetracloruro de carbono para el tratamiento de las infecciones por *Fasciola hepática* en la década de los años 20, ha habido un notable avance en la disponibilidad de fármacos para el tratamiento de esta enfermedad. Ello ha permitido que en la actualidad se pueda contar con fármacos que presentan una eficacia cada vez más amplia sobre los diferentes estados de desarrollo del parásito, además de presentar un mayor margen de seguridad, facilitando el uso de antihelmínticos cada vez más seguros y eficaces que permitan un mayor control de esta parasitosis.

A pesar del amplio uso de las drogas fasciolicidas a escala mundial, poco se sabe de su farmacología y sólo en los últimos años ha sido posible contar con

antecedentes experimentales sobre farmacocinética y mecanismo de acción, cuyo conocimiento debería permitir un uso más adecuado y racional de estos fármacos.

Las drogas fasciolicidas comprenden un grupo de fármacos de estructura química diversa, las que pueden ser clasificadas de acuerdo a los grupos descritos en la tabla 35-1.

1.- HIDROCARBUROS HALOGENADOS

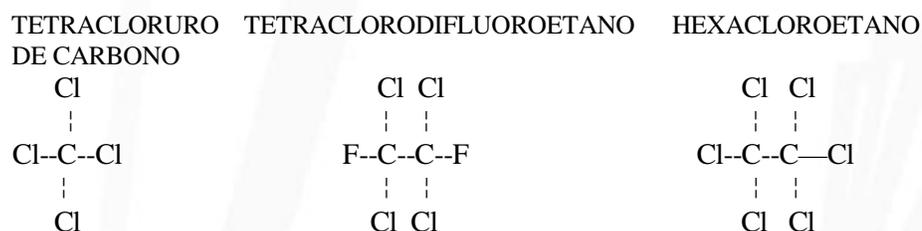


Figura 35-1. Estructura química de los hidrocarburos halogenados.

TETRACLORURO DE CARBONO.

Se ha utilizado este fármaco en el tratamiento de una variedad de infecciones parasitarias tanto en grandes como en pequeños animales, sin embargo su principal uso antihelmíntico en la actualidad es en el tratamiento de la fascioliasis en rumiantes.

El CCl_4 es efectivo contra fasciolas adultas pero no tiene actividad contra estados inmaduros. También es efectivo contra nemátodos hematófagos tales como *Haemonchus*, *Bunostomum* y *Ancilostoma*. Su índice terapéutico estrecho y su alto riesgo potencial de toxicidad hacen que el CCl_4 haya sido reemplazado por drogas más efectivas y seguras. Hexacloretano y tetradifluoroetano tienen similar espectro de actividad y riesgo de toxicidad.

2.- COMPUESTOS NITROFENOLICOS Y BIFENOLICOS.

NITROXINIL

Químicamente corresponde al 4 - hidroxí - 3 yodo - 5 - nitroben-zonitrilo cuya fórmula estructural se muestra en la figura 35-2, que fue utilizado por primera vez a fines de la década del 60 como un fasciolicida inyectable para uso en ovinos y bovinos.

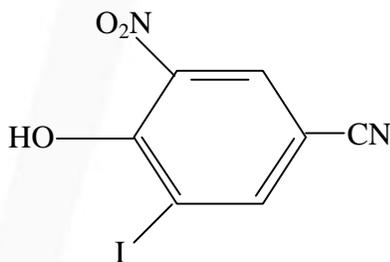


Figura 35-2. Estructura química de nitroxinil

Cuando se administra por vía oral en rumiantes pierde actividad puesto que su grupo nitro es reducido a un metabolito inactivo por acción de los microorganismos del rúmen, por ello se administra por vía parenteral principalmente subcutánea o intramuscular. La facilidad de su administración parenteral hace ventajoso su manejo respecto a otros antiparasitarios administrados por vía oral. La tolerancia en el sitio de inyección es satisfactoria aunque un edema inflamatorio de carácter transitorio se observa ocasionalmente en bovinos.

Actividad antihelmíntica: Nitroxinil es efectivo sobre ambas especies de fasciola ya sea *F. hepática* o *F. gigántica*, tanto en ovinos y bovinos. Es efectivo además frente a algunos nemátodos intestinales hematófagos como *Haemonchus spp.*, *Oesophagostomum spp.* y *Bunostomum*. En dosis terapéuticas de 10 mg/kg de peso corporal es bien tolerado y tiene una alta actividad frente a las duelas del hígado principalmente contra las formas adultas de 10 semanas o más con una efectividad variable frente a formas inmaduras entre 6 a 10 semanas. Dosis más altas pueden presentar mayor actividad frente a estados larvarios, sin embargo, aumenta la susceptibilidad del huésped a la acción tóxica del nitroxinil.

Mecanismo de acción: El mecanismo más probable es el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Estudios experimentales han demostrado que nitroxinil incrementa la actividad ATP-asa en las mitocondrias de las células

hepáticas además de estimular la captación de oxígeno en las fasciolas, en concentraciones que se correlacionan con aquellas que producen la muerte del parásito. También se ha demostrado que Nitroxinil inhibe el desarrollo en aquellas fasciolas que sobreviven al tratamiento, las cuales además tienen una espermatogénesis y ovogénesis reducida.

Farmacocinética: Estudios farmacocinéticos luego de la administración de Nitroxinil en dosis de 10 mg/Kg, demostraron que se logran concentraciones máximas en el plasma de 101 µg/ml las que se alcanzan en un período de 10 horas post inyección subcutánea en ovejas. El tiempo medio de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) es de 7,4 días y el tiempo medio de residencia en el organismo de 48 días. También se ha observado que las concentraciones plasmáticas son superiores a las que se presentan en los tejidos, lo que se atribuye al elevado porcentaje de unión de las proteínas del plasma que fluctúan en valores de 97-98%. No obstante sus concentraciones en el hígado y la bilis son bastante bajas. El alto grado de unión a las proteínas del plasma explican la prolongada permanencia en el organismo animal y su eficacia contra fasciolas hematófagas adultas.

Toxicidad: Nitroxinil es bien tolerado en dosis terapéuticas de 10 mg/Kg. Sin embargo, en dosis máximas de 40 mg/kg en ovejas y terneros, se observa un marcado aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura corporal lo que sugiere que también produce desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en las células del huésped.

Se elimina muy lentamente a través de la orina y heces durante un período de 30 días. Los animales tratados por lo tanto no deben ser enviados a matadero durante este período. También se elimina por la leche, por lo tanto no debe administrarse en animales en lactancia.

Dosis - Ovinos y Bovinos 10 mg/kg i.m. ó s.c.

NICLOFOLAN. Es un nitroderivado del hexaclorofeno, químicamente corresponde al 4,4'-dicloro-6,6-dinitro-0,0-difenol. 2,2'-metilenebis-(3,4,6-triclorofenol).

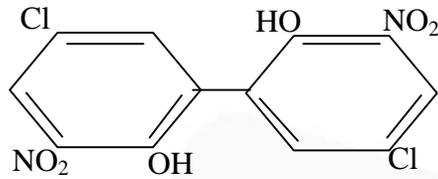


Figura 35-3. Estructura química del niclofolan

Es efectivo contra formas maduras de *F. hepática* en ovinos, cerdos y bovinos, en niveles de dosis seguras. También es efectivo contra formas inmaduras, sin embargo, para esto se requiere de dosis muy altas, aumentando su toxicidad.

Aunque puede ser administrado por vía subcutánea, en ovejas generalmente se administra por vía oral, pasando hacia el rumen. Se describe algún grado de metabolización en el rumen del bovino lo que reduce su eficacia.

Dosis :

- Ovinos 4 mg/kg oral; 1 mg/Kg s.c.
- Bovinos 3 mg/kg oral; 1 mg/Kg s.c.

3.-SALICILANILIDAS. Oxyclozanida, Rafoxanide, Closantel.

Las salicilanilidas constituyen un grupo importante de fármacos fasciolicidas que comparten características similares de estructura química, mecanismo de acción y toxicidad. Las diferencias entre ellas se relacionan principalmente con sus características farmacocinéticas que en algunos casos explican ciertas diferencias de eficacia sobre estados juveniles de *fasciola*.

El mecanismo de acción se asocia al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la *Fasciola hepática*, efecto a través del cual desconectan las reacciones mitocondriales involucradas en el transporte de electrones durante la generación de energía. Se ha demostrado que estas drogas inhiben la actividad de las enzimas succinato deshidrogenasa y fumarato reductasa. Su toxicidad selectiva para el parásito se debe principalmente al hecho que presentan una elevada tasa de unión a las proteínas plasmáticas del huésped, lo que determina que la sangre constituya un reservorio importante del fármaco, permitiendo una permanencia más prolongada en el organismo del huésped sin producir toxicidad. *In vivo*, las fasciolas adultas son principalmente afectadas por las salicilanilidas con eficacia variable contra fasciolas inmaduras. Se ha

observado que la reducida eficacia de estos compuestos puede ser debida a la elevada unión a las proteínas del plasma, por ello no alcanzarían a ser incorporadas por las duelas inmaduras presentes en el parenquima hepático. Sin embargo, un cierto número de estos compuestos, posee actividad contra fasciolas inmaduras de 6 semanas en bovinos y ovinos.

OXYCLOZANIDA

Es una sustancia cristalina, virtualmente insoluble en agua. Sin embargo, es formulado como una suspensión acuosa con partículas de un tamaño de 10 micras., para la administración por vía oral. Una vez absorbida, alcanza altas concentraciones en el hígado, riñón e intestino, es excretado como metabolito activo conjugado con ácido glucurónico, a través de la bilis.

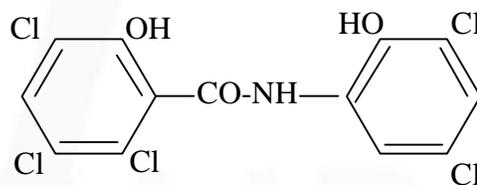


Figura 35-4. Estructura química de Oxiclozamida

Su modo de acción es el descrito para los demás miembros del grupo y se caracteriza por ser un desacoplador de la fosforilación oxidativa siendo esta interferencia letal para *F. hepática*.

Su eficacia contra fasciolas adultas es aproximadamente igual a la del tetracloruro de carbono, hexacloroetano y hexaclorofeno, con la ventaja de una menor toxicidad. No es efectiva frente a estados inmaduros, lo que talvez se debe a su elevada tasa de unión a las proteínas del plasma, que impide su acción sobre las duelas inmaduras, las que se encuentran en el parénquima y probablemente en este estado se alimentan más de células hepáticas que de sangre.

Farmacocinetica: Se administra por vía oral en forma de suspensión, luego es absorbida a nivel intestinal y logra mayores concentraciones en el hígado, riñón e intestino. La administración de una dosis terapéutica de 15 mg/kg produce concentraciones máximas de 19.0 ± 2.3 $\mu\text{g/ml}$ con una vida media de eliminación de 14.2 ± 0.24 h y un tiempo medio de permanencia en el orga-

nismo de 6.4 ± 0.8 d. Se excreta como metabolito activo o conjugado con ácido glucurónico en la bilis, orina y a través de las heces. En hembras en lactancia se elimina por la leche

Toxicidad: La dosis máxima tolerada de Oxyclozanida, es de 60 mg/kg en ambas especies. Dosis de 25 mg/Kg pueden producir efectos secundarios tales como ablandamiento de las heces, aumento de la frecuencia de defecación, ligera depresión e inapetencia, sin causar la muerte del animal. Su índice terapéutico es aproximadamente igual a 4. En dosis terapéuticas se puede administrar en animales débiles y hembras gestantes sin efectos indeseables.

DOSIS : Ovinos 15 mg/kg - Bovinos 10-15 mg/kg

RAFOXANIDE

Químicamente corresponde a 3' cloro - 4' (p-clorofenoxi) - 3 - 5 diyodosalicil-anilida, cuya fórmula estructural se muestra en la figura.

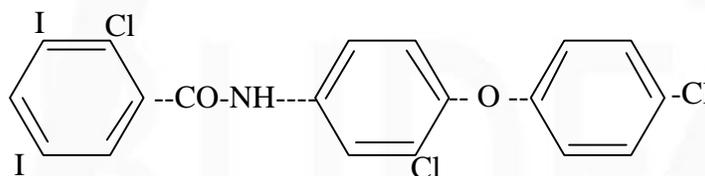


Figura 35-5. Estructura química de Rafoxanide

Actividad antihelmíntica: Su uso principal, es como adulticida frente a *F. hepática* y *F. gigántica*, sin embargo tiene cierta destacada actividad contra formas inmaduras. Con una sola dosis terapéutica de 7,5 mg/kg en ovinos, se ha determinado que su efectividad es de casi 100% frente a formas adultas (12 semanas de edad), 86-99% para formas inmaduras de 6 semanas y de 50-98% frente a estados de 4 semanas. La mayor eficacia del rafoxanide frente a formas inmaduras, representa una ventaja frente a aquellos compuestos adulticidas en el tratamiento de la fascioliasis aguda. Parte de su eficacia contra estados inmaduros de 4 a 6 semanas ha sido atribuida a la persistencia de concentraciones plasmáticas efectivas que afectan a las fasciolas cuando ellas maduran. También es efectiva frente a *Haemonchus* y otros nemátodos hematófagos tanto en bovinos como en ovinos.

Mecanismo de acción: El modo de acción del rafoxanide es el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

Farmacocinética: Luego de la administración oral, rafoxanide es absorbido hacia el torrente sanguíneo probablemente a nivel del intestino delgado, alcanzándose las concentraciones máximas entre las 48 a 72 horas. No se metaboliza en un nivel detectable, tanto en ovinos como en bovinos. Se une en un 99% a las proteínas del plasma y no se encuentran concentraciones detectables de fármaco libre en el plasma. La administración de una dosis oral de 7,5 mg/Kg produce concentraciones máximas de 23.0 ± 2.4 $\mu\text{g/mL}$ a los 3 días post-administración, con un tiempo medio de eliminación de 10.6 ± 1.2 d y un tiempo medio de residencia de 16.6 ± 1.2 días. Las concentraciones en el hígado y la bilis son marcadamente bajas en comparación con las obtenidas en el plasma. Estudios experimentales han demostrado que las concentraciones de Rafoxanide en el plasma de ovejas parasitadas con *F. hepática*, son superiores a las observadas en ovejas sanas, lo que ha sido atribuido a que el parasitismo produce alteraciones en la excreción y en el metabolismo fármaco.

Toxicidad y contraindicaciones: Tiene un índice de seguridad de aproximadamente 5. Aunque la dosis terapéutica en bovinos y ovinos es de 7,5 mg/kg no se han observado efectos indeseados con dosis de 58 mg/kg y 45 mg/kg respectivamente. En dosis de 80 mg/kg se observa inapetencia y diarrea en bovinos. En general, rafoxanide en dosis terapéuticas puede ser usado sin riesgos en bovinos y ovinos de todas las edades bajo condiciones de campo. También se ha usado simultáneamente con baños de organofosforado y arsenicales, sin efectos adversos. Su uso está contraindicado en animales lactantes o cuyos productos están destinados a consumo humano dentro de un período de 28 días.

Dosis:

7,5mg/Kg oral, bovinos y ovinos.

3 mg/Kg i.m. o s.c., bovinos y ovinos.

CLOSANTEL

Es una salicilanilida muy similar al rafoxanide, con elevada eficacia sobre fasciolas adultas y estados inmaduros de 8 semanas, con un espectro de actividad algo diferente ya que también es efectivo sobre algunos cestodos y artrópodos (ácaros, malófagos, oestrus).

Químicamente corresponde a (N-(5 Cloro-4-Clorofenil)-Cianometil) 2 Metilfenil) - 2- Hidroxi- 3,5 diyoduro benzamida).

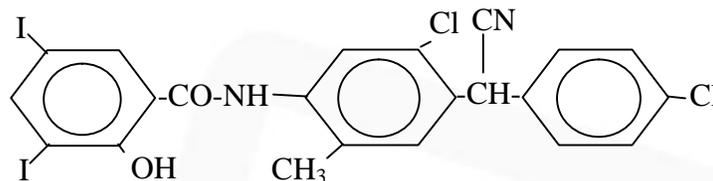


Figura 35-6. Estructura química de Closantel

Mecanismo de acción: Es un inhibidor de la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial, con lo cual se produce disminución de la síntesis de ATP. También, se le describe un efecto anticolinesterásico similar al de los organofosforados el que probablemente sería responsable de la acción sobre los ectoparásitos.

Farmacocinética: Closantel constituye un fasciolicida de acción sistémica, que se puede aplicar tanto por vía oral como por vía parenteral (subcutánea). Sin embargo, la absorción digestiva es equivalente al 50% de una dosis parenteral, por lo tanto cuando se administra vía oral, la dosis debe ser el doble de la parenteral. La administración de una dosis de 7,5 mg/Kg por vía oral produce concentraciones sanguíneas máximas de 48.0 ± 1.0 ug/mL las que se logran entre las 12 y 24 horas con una vida media plasmática de 4.8 ± 1.0 días, que se atribuye a su elevada tasa de unión a las proteínas del plasma, que permiten obtener tiempos medios de residencia de 14.5 ± 2.3 días. Sin embargo, concentraciones detectables de fármaco dentro de rangos superiores a 0.1 ug/ml de plasma, se mantienen por períodos de hasta 112 días.

Toxicidad: Presenta un índice terapéutico aproximado de 4. Los síntomas de intoxicación son similares a los descritos para los otros miembros del grupo y ellos derivan de su efecto sobre la fosforilación oxidativa del huésped.

Por su elevada tasa de unión a proteínas del plasma logra mayores concentraciones en la sangre que en los tejidos, se han reportado relaciones sangre/tejido de 6-7 para pulmón y riñón, de 9-15 para corazón e hígado. Esta elevada proporción en la distribución del fármaco en el plasma reduce los riesgos de persistencia de residuos en la carne de animales tratados con closantel y derivados salicilanilidas en general. Además, estos resultados sugieren que la

principal fuente de salicilanilidas para los parásitos proviene de su actividad hematófaga.

Dosis: En bovinos y ovinos se utiliza una dosis de 5 mg/kg vía subcutánea, para el tratamiento de la fasciolosis. En caso de parasitismo mixto con presencia de sarna, se recomienda en ovinos una dosis oral de 10 mg/kg.

4. BENZIMIDAZOLES Y PRO-BENZIMIDAZOLES DE ACCION FASCIOLOCIDA

Los benzimidazoles constituyen un grupo de fármacos antihelmínticos de amplio espectro de actividad antiparasitaria siendo la mayoría de ellos efectivos frente a una gran variedad de nemátodos gastrointestinales y pulmonares. Algunos de ellos presentan una buena eficacia frente al parasitismo producido por *F. hepática*, siendo Triclabendazol el que mayor actividad presenta sobre estados adultos e inmaduros de este parásito. Otros miembros del grupo tales como el Albendazol y su pro-droga el Netobimin además del Luxabendazol, presentan una buena eficacia sobre estados adultos, sin embargo, su actividad sobre formas inmaduras es muy baja.

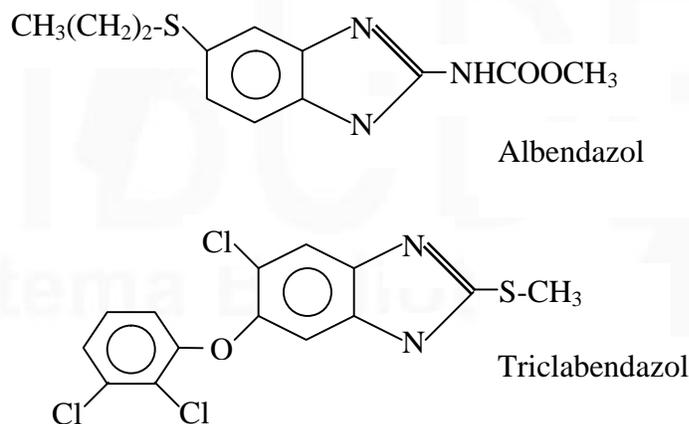


Figura 35-7. Estructura química de benzimidazoles con actividad fasciolocida.

Sus características farmacocinéticas han sido descritas y se muestran en la tabla N° 35-2. A diferencia de otros fasciolocidas los benzimidazoles son rápidamente metabolizados en el organismo a metabolitos sulfóxidos los cuales son responsables de su actividad sobre las duelas del hígado.

Posteriormente el metabolito activo sulfóxido es nuevamente oxidado a sulfona el cual carece de actividad fasciolicida. Además, se diferencian de los benzimidazoles activos contra nemátodos por el hecho que presentan una mayor absorción intestinal y una elevada tasa de unión a las proteínas del plasma factores que determinan una mayor persistencia en la sangre del huésped, lo que facilitaría la captación del antihelmíntico por parte de las fasciolas.

Los benzimidazoles son fármacos con escasa toxicidad y de amplio índice terapéutico, aunque algunos de ellos han demostrado cierto efecto teratogenico. Albendazol, por ejemplo, presenta actividad teratógena al inducir malformaciones congénitas luego de la administración de dosis altas en el día 17 de gestación en ovejas. Por lo tanto, se debe tener cuidado con su administración en hembras con gestación inicial. Sin embargo, estudios de teratogenicidad en ratas tratadas con Triclabendazol no han revelado evidencias de embrio o fetotoxicidad.

Debido a la estrecha relación entre ellos, albendazol, netobimin y albendazol sulfóxido, tienen similar eficacia contra *F. hepática*, si se administra en niveles de dosis que producen concentraciones plasmáticas bioequivalentes de fármacos metabolitos activos.

Tabla 35-2. Parametros farmacocineticos de benzimidazoles fasciolicidas en ovejas.

DROGA	DOSIS mg/kg	Principales Metabolitos para datos farmacocineticos	Cmax (ug/ml)	Tmáx (h)	ABC (ug/ml)	Unión a proteínas (90%)
Albendazol	10	Albendazol Sulfóxido	3.4	17.0	113.0	>90
Netobimin (intraruminal)	20	Albendazol sulfóxido	2.4	17.5	95	>90
Albendazol (intraruminal)	5	Albendazol sulfóxido	1.9	9.3	40	>90
Luxabendazol	10	Luxabendazol	0.5	2.0	30	95
Triclabendazol	10	Triclabendazol	13.3	18.0	424	99

Cuando albendazol y netobimin se utilizan como fasciolicidas, las dosis antihelmínticas deben ser incrementadas desde 5 mg/kg a 7,5 mg/kg y de 7,5 mg/kg a 20 mg/kg respectivamente. Sin embargo, es conveniente reiterar que su mayor eficacia la presentan en cuadros de fascioliasis crónica donde muestran una actividad de 95-100% contra *F. hepática* mayores de 12

semanas de edad, mientras que su efectividad contra estados inmaduros de 3 a 6 semanas disminuye a valores que fluctúan entre 24-76%.

Luxabendazol también presenta un amplio espectro de actividad y en pruebas controladas demostró un 93-100% de eficacia contra estados de 12 semanas, siendo además 72-99% efectivo frente a estados inmaduros de 8 semanas y un 30-92% contra estados de 6 semanas, cuando se administró en dosis de 10 mg/Kg.

TRICLABENDAZOL

Es un derivado benzimidazol, que tiene una alta eficacia sobre estados adultos e inmaduros de *Fasciola hepática* aunque no presenta actividad sobre otros vermes planos o redondos.

Estructura química: Químicamente corresponde al (6-cloro/5-(2,3 diclorofenoxi)-2-metil-tiobenzimidazol) y que presenta la estructura indicada en la figura 35-7.

Actividad antihelmíntica: Ha demostrado una elevada eficacia frente a todos los estados de desarrollo del ciclo de vida de *Fasciola hepática* tanto en estudios experimentales como en ensayos de campo. Dosis de 10 mg/kg administradas por vía oral en ovinos mostraron un 99% de eficacia sobre duelas adultas e inmaduras. En bovinos se lograron niveles de eficacia comparables con dosis de 12 mg/kg. Sin embargo, su actividad antiparasitaria es específica frente a *Fasciola hepática* dado que no muestra ninguna actividad frente a nematodos gastrointestinales u otro tipo de parásitos.

Mecanismo de acción: Su modo de acción fasciolicida es aún desconocido y aunque triclabendazol se une a preparados de microtubulos en extractos celulares libres proveniente de *Fasciola hepática*, estos antecedentes no permiten afirmar que esta sea su principal acción, dado que si este fuera el mecanismo también debería mostrar cierto grado de eficacia contra nemátodos que son susceptibles a otros benzimidazoles.

La actividad del triclabendazol contra fasciolas inmaduras se manifiesta por una necrosis ascendente que presentan los estados juveniles de *Fasciola hepática*, la que conduce a la muerte del parásito y a su expulsión desde el hígado.

La actividad fasciolicida está asociada principalmente con su metabolito

sulfóxido y es casi no detectable con el metabolito sulfona. Además, el principal metabolito en la bilis es el sulfóxido, por lo que su actividad fasciolicida estaría relacionada directamente con las concentraciones que alcance este metabolito en el hígado y en la bilis.

Farmacocinética: Triclabendazol se administra ya sea por vía oral, intraruminal o intraabomasal en solución acuosa que contiene 50 a 100 g/L de fármaco activo. Presenta buena absorción a nivel digestivo, principalmente en el intestino. Debido a que se detectan cantidades muy pequeñas de fármaco original, se asume que experimenta metabolismo oxidativo de primer paso en el hígado. Se piensa que los metabolitos sulfóxidos son las principales moléculas activas y son inactivadas en gran medida por oxidación a sulfona antes de la excreción (Figura 35-8). Su eliminación es en un 95 % por vía biliar, mientras que una pequeña proporción es eliminada por la orina (2%) y la leche (1%).

Estudios farmacocinéticos en diferentes especies han permitido establecer que los valores medios de concentración máxima ($C_{máx}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo (ABC) para el metabolito TCBZ-sulfóxido fue mayor en rumiantes (bovinos, ovinos y caprinos) que los observados en monogástricos como el caballo, el cerdo y el hombre. También el tiempo de vida media en el plasma del metabolito sulfóxido fue mayor en rumiantes que en los monogástricos (Tabla 35-3). En la mayoría, el ABC para el metabolito sulfona fue mayor que la del sulfóxido. Sin embargo, en la especie humana y en asnos, las mayores concentraciones correspondieron al metabolito sulfóxido lo que demuestra que hay diferencias de especie en la disposición del triclabendazol. Es probable que en estas especies se presente una mayor capacidad de excretar el sulfóxido sin cambios y para metabolizar y/o excretar la sulfona.

Se ha demostrado que la infección experimental por fasciola no modifica los parámetros farmacocinéticos de los metabolitos del triclabendazol en cabras, lo que permite asumir que los ajustes de dosis en animales infectados con fasciola no son necesarios.

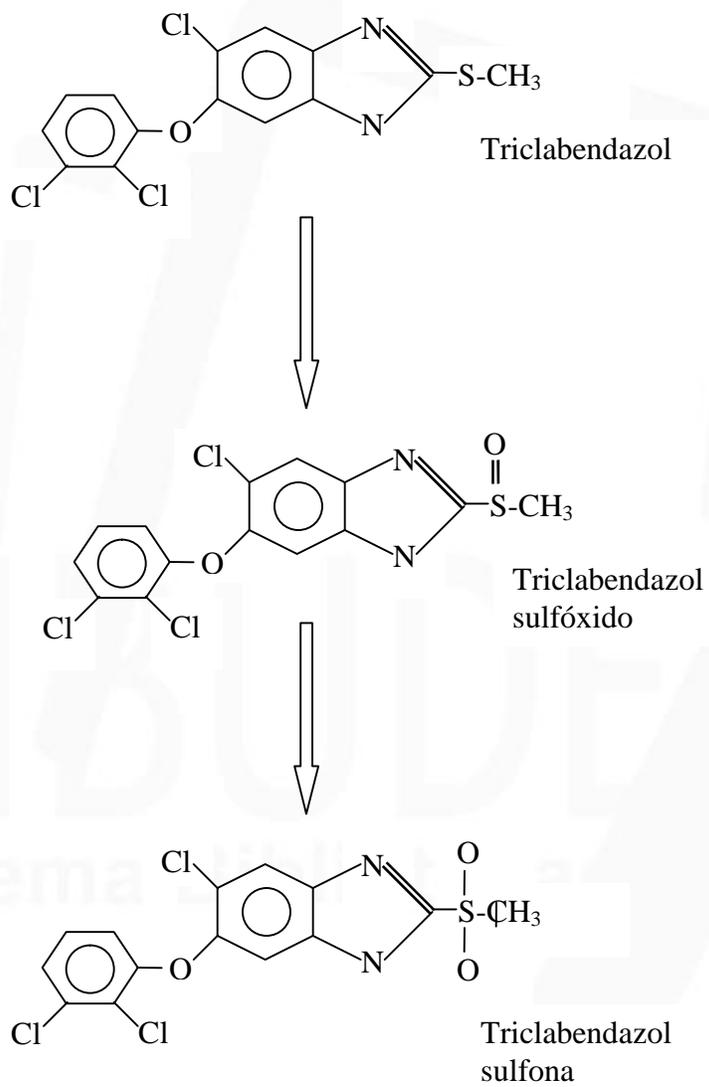


Figura 35-8. Metabolitos derivados de la biotransformación del triclabendazol

Tabla 35-3. Variables farmacocinéticas para metabolitos de Triclabendazol administrado vía oral en diferentes especies.

Especie	n	Dosis mg/kg	TCBZ* SULFOXIDO			TBCZ SULFONA				
			C _{máx} µg/ml	T _{máx} rango (h)	t _{1/2β} (h)	ABC µg h/ml	C _{máx} µg/ml	T _{máx} rango (h)	t _{1/2β} (h)	ABC µg.h/ml
Bovina	9	12	14.3	12-32	22.7	658	19.5	48-72	58.2	2483
Ovina	6	10	13.1	24-36	42.8	763	13.7	36-48	25.4	885
Caprina	5	12	14.9	8-16	22.4	606	12.4	20-30	19.4	730
Porcina	6	10	17.5	4-8	6.8	322	14.4	8-12	10.3	457
Equina	3	12	4.6	8	9.7	115	13.1	32	17.6	594
Humana	3	10	12.0	4	8.0	157	0.8	4	8.0	12

- **TCBZ**= triclabendazol. C_{max} : concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; t_{1/2β}: vida media de eliminación; ABC: Área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo.

Usos clínicos y dosis: El triclabendazol en ovinos se administra en dosis de 10 mg/kg por vía oral, obteniéndose un 90% de efectividad sobre estados inmaduros de fasciola de 1 semana y de 98 a 100% sobre estados larvarios y adultos. Aún con dosis de 5 mg/kg presenta una efectividad de 92-98% sobre formas inmaduras de fasciolas de 4-8 semanas y un 100% de eficacia sobre fasciolas adultas de 12 o más semanas. En bovinos se requieren dosis de 12 mg/kg, para lograr una eficacia de 80 a 95% contra duelas de 1 a 3 y de 5 a 8 semanas. Entre 3 a 5 semanas hay una disminución de eficacia a valores de 73 - 80%, la cual no ha sido completamente aclarada en sus causas.

Toxicidad:- La dosis máxima tolerable es de 200 mg/kg con la cual se observa incoordinación del tren posterior durante un período de 3 a 6 días después del tratamiento en algunas ovejas se observó una leve pérdida de peso de 5 a 11%. También se observó un ligero aumento de la encima SGOT y de los niveles de urea plasmática. De acuerdo a estas dosis, su índice terapéutico fluctúa entre 20 a 40 según la dosis fasciolocida utilizada. La elevada eficacia del triclabendazol contra todos los estados de *Fasciola hepática*, ha llevado a proponer a algunos autores la posibilidad de controlar y erradicar la fasciolosis en unidades ecológicas cerradas.

5. SULFONAMIDAS

CLORSULON

Es un derivado sulfonamida que se caracteriza por ser un antihelmíntico que presenta una elevada eficacia contra duelas adultas, estados inmaduros de hasta 8 semanas de *F. hepática* tanto en ovinos como en bovinos. Químicamente corresponde a 4- amino -6- tricloroetil -1,3-benceno -

disulfonamida.

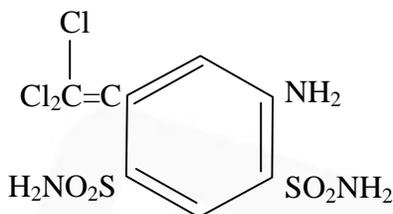


Figura 35-9. Estructura química de clorsulón.

Actividad antihelmíntica: Presenta una elevada eficacia sobre *F. hepática* adulta y estados inmaduros de hasta 8 semanas. Su actividad es selectiva frente a tremátodos y no presenta eficacia contra los diferentes nemátodos gastrointestinales, pulmonares u otro tipo de parásitos. Dado su margen de seguridad esta disponible como preparado inyectable asociado a Ivermectina constituyendo una asociación de amplio espectro de actividad antiparasitaria efectiva tanto contra nemátodos, tremátodos y ectoparásitos.

Mecanismo de acción: Actúa sobre el metabolismo energético de *F. hepática* como un inhibidor competitivo de la enzima 3- fosfoglicerato quinasa, e inhibe la oxidación de glucosa hacia acetato y propionato, mecanismo por el cual bloquea la glicólisis e inhibe la formación de ATP.

Farmacocinética: Después de la administración oral o parenteral se absorbe hacia la sangre donde circula unido a los eritrocitos y se piensa que el tremátodo ingiere el Clorsulón bajo esta forma.

Su farmacocinética ha sido determinada luego de la administración de una dosis de 4 mg/Kg por vía subcutánea en bovinos, en los que se encontró una concentración máxima de 2,42 ug/ml después de 21,6 h (t máx), con una vida de eliminación de 30 h y una área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo de 140 µg/ml/h, con un 94% de unión a las proteínas del plasma. Sin embargo, no existe información disponible sobre su farmacocinética en las dosis recomendadas de 2 mg/Kg cuando se administra asociado a Ivermectina.

Toxicidad: Clorsulón tiene un muy amplio índice terapéutico en la mayoría de los animales domésticos. No se han reportados efectos adversos con las dosis utilizadas como fasciolicida.

Usos clínicos y dosis: En dosis de 2 mg/Kg vía subcutánea es altamente

efectivo frente a duelas adultas y presenta un 90% de eficacia contra estados juveniles de 8 semanas. Dosis de 2.5 mg/Kg intraruminal en ovinos demostró un porcentaje superior al 90% contra estados adultos e inmaduros de hasta 6 semanas. Cuando se administraron dosis altas de 15 mg/Kg presentó un 97% de eficacia contra fasciolas de hasta 4 semanas.

Dosis: 2 mg/kg s.c., bovinos y ovinos.

SIBUDE
Sistema Bibliotecario de C



Capítulo 37

FÁRMACOS DIURETICOS

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos a través de la orina como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona.

Los diuréticos, son los agentes farmacológicos más importantes que actúan directamente en el riñón, ellos afectan el control de la tonicidad, la regulación del equilibrio ácido-base, el balance del potasio, la perfusión renal y el efecto de las hormonas sobre el riñón.

Fisiología del riñón: El glomérulo renal normal produce un filtrado que contiene un número de componentes fisiológicos esenciales así como metabolitos y sustancias de desecho. Las sustancias esenciales tales como los electrolitos (iones Na^+ - K^+ - Cl^- - HPO_4 y HCO_3^-) y la glucosa son selectivamente reabsorbidos a través de las circunvoluciones del túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal, además de los túbulos colectores. La orina que llega a la pelvis renal contiene sólo el exceso de electrolitos, excepcionalmente pequeñas cantidades de sustancias esenciales no electrolíticas tales como glucosa y productos de desecho como la urea, el ácido úrico y la creatinina. Del 98% del agua que pasa a la cápsula de Bowman una parte considerable es reabsorbida bajo la influencia de la hormona antidiurética en el proceso de concentración final subsecuente al fluido proveniente del asa de Henle. Durante el pasaje tubular la reabsorción de los iones sodio y bicarbonato en conjunto con el pasaje de iones hidrógeno desde la célula al lumen del túbulo toman parte en la formación de fosfato monosódico que provee un medio de rectificación de ácidos durante el metabolismo normal.

Los iones hidrógenos son utilizados para la reconstrucción del ácido carbónico mediante el CO_2 metabólico y el agua reabsorbida bajo la influencia de la anhidrasa carbónica. Este ácido carbónico ionizado en hidrógenos y bicarbonatos entran al lumen tubular y al plasma respectivamente. El agua de solución acompaña este intercambio iónico (Fig. 1). De este modo cualquier sustancia que incremente la excreción de electrolitos y fluidos o de alguna manera disminuya la reabsorción, dará como resultado un incremento en el volumen de orina.

En resumen en el túbulo contorneado proximal se reabsorbe cerca del 70 al 80% del filtrado glomerular. El sodio es reabsorbido por un proceso activo y el agua sigue pasivamente; el resultado es que el líquido tubular se conserva isosmótico con el plasma. La localización del mecanismo de la bomba de sodio puede ser a nivel del borde intersticial de las células. La reabsorción de cloruros parece ser

pasiva, la reabsorción de potasio en el túbulo proximal probablemente sea activa. En la rama ascendente del asa de Henle el sodio y el cloruro son absorbidos sin agua. En los túbulos distales y túbulos colectores se reabsorbe aproximadamente el 7% del sodio filtrado, se secreta potasio y se acidifica la orina. Este es el lugar de acción de la hormona antidiurética y de la aldosterona.

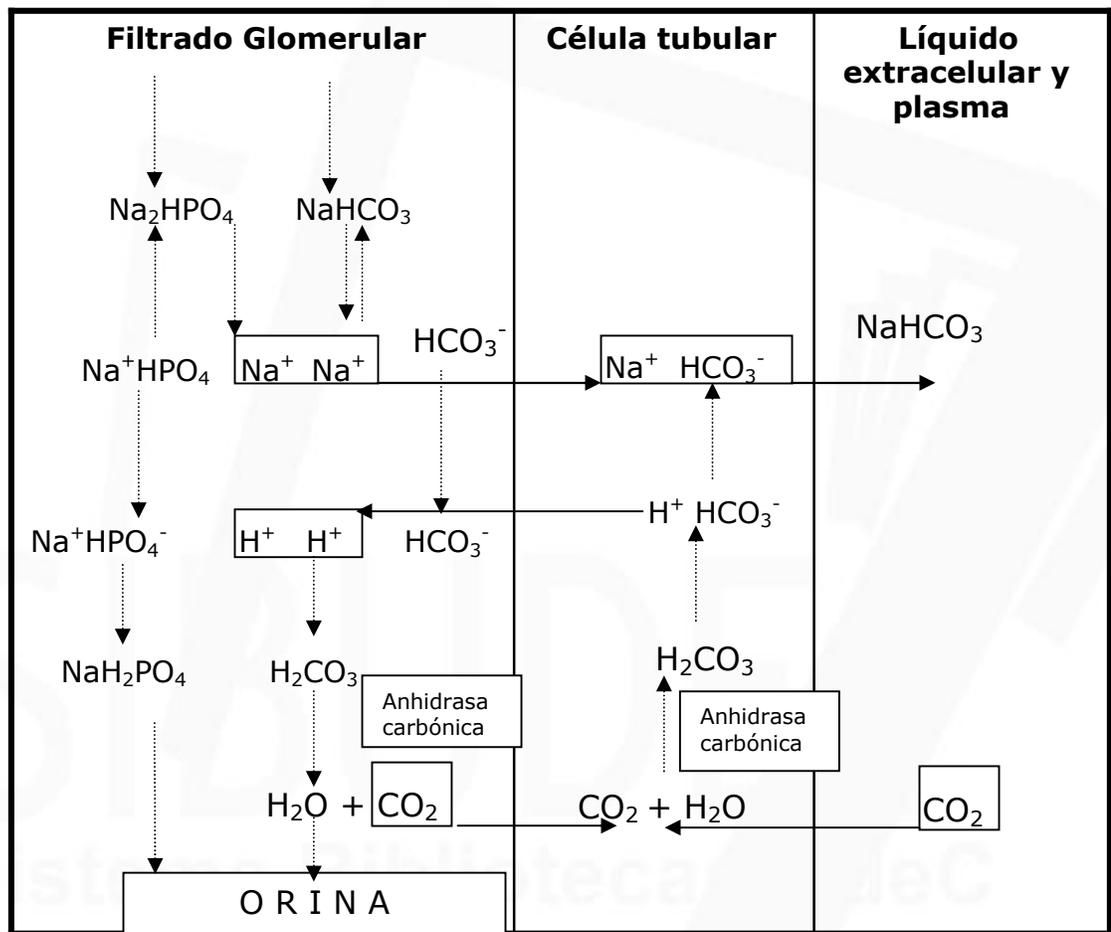


Fig 1: Representación esquemática de la reabsorción de bicarbonato de sodio y la acidificación del ultra filtrado.

Diuréticos.

Los diuréticos se pueden clasificar de acuerdo a su estructura química, potencia, mecanismo de acción, etc. La clasificación que actualmente predomina es la que combina en lo posible la eficacia diurética, con el sitio de acción y la estructura química (Tabla 1.)

Tabla 1. Principales grupos de fármacos utilizados como diuréticos.

1. Diuréticos osmóticos:	- Manitol, urea, soluciones hipertónicas.
2. Inhibidores de la anhidrasa carbónica:	- Acetazolamida.
Tiazidas:	- Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Bendroflutiazida
3. Diuréticos de acción en el asa de Henle	- Furosemida, Bumetanida, Torasemida - Acido etacrínico.
4. Diuréticos ahorradores de potasio.	Antagonistas de la aldosterona. - Espironolactona, Verospirona
	Bloqueadores de canales transportadores de Na⁺ - Amiloride - Triamtereno

1.- Diuréticos osmóticos: Los diuréticos osmóticos como el manitol (administrado por vía intravenosa) y el isosorbide (vía oral) son filtrados libremente en el glomérulo y experimentan muy poca o nula reabsorción, aumentan la presión osmótica del líquido tubular y reducen de esa forma la reabsorción de agua y disminuyen la concentración luminal de Na⁺ con la subsiguiente disminución de Na⁺ en el túbulo contorneado proximal y en la rama descendente del asa de Henle.

Incrementan el volumen de líquido extracelular mediante el aumento de la pérdida de agua de los compartimentos intracelulares. Este aumento inhibe la liberación de renina y reduce la viscosidad de la sangre efectos que aumentan el flujo sanguíneo renal.

Los diuréticos osmóticos se utilizan a veces en el tratamiento de la oliguria y en el edema cerebral. Si se administran a pacientes con insuficiencia cardíaca pueden causar edema pulmonar como consecuencia del agua extraída de los compartimentos intracelulares y de la expansión del volumen de líquido extracelular.

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.

Manitol es un azúcar complejo que ha sido usado efectivamente en ascitis hepáticas

en humanos. No sería adecuado en el caso de ascitis cardíaca. El manitol hipertónico que se encuentra en el comercio es una solución al 25 y 30% se usa a veces para estimular la excreción de sustancias tóxicas.

Los diuréticos osmóticos tienen el inconveniente de que no son diuréticos sódicos potentes, ni aún administrados en grandes cantidades.

2.- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: Acetazolamida.

La anhidrasa carbónica está presente en muchos sitios de la nefrona siendo la localización predominante la membrana luminal del túbulo proximal, donde cataliza la deshidratación del H_2CO_3 , que es un paso crítico en la reabsorción proximal de bicarbonato. De este modo los inhibidores de la anhidrasa carbónica bloquean la reabsorción de bicarbonato de sodio, causando diuresis de esta sal y reducción de las reservas totales corporales de HCO_3^- .

La sulfanilamida fue el primer fármaco usado para ensayar la posibilidad de que interfiriendo con el suministro de iones H^+ se puede inhibir la reabsorción de sodio. En pacientes edematosos la inhibición de la anhidrasa carbónica por la sulfanilamida resultó en diuresis de Na^+ , HCO_3^- y H_2O . Al año de este informe se introdujo la acetazolamida.

Sin embargo la acción de la acetazolamida se limita por sí misma, porque después del uso crónico del inhibidor de la anhidrasa carbónica resulta una acidosis de magnitud suficiente que proporciona bastantes iones H^+ para estimular la reacción que lleva a la formación de H_2CO_3 sin la asistencia enzimática. Es deseable entonces un tratamiento de curso intermitente, lo que determina un aumento en la excreción de Na^+ , K^+ y HCO_3^- , el efecto sobre el cloro es mínimo pero la pérdida de K^+ puede ser grande.

Usos clínicos.

Glaucoma. La inhibición de la anhidrasa carbónica (AC) disminuye la velocidad de formación acuoso, causando descenso de la presión intraocular.

Alcalosis metabólica

Mal de montaña. Al disminuir la formación de líquido cefaloraquídeo y reducir su pH mejora el estado funcional y disminuye los síntomas.

Alcalinización urinaria. Para favorecer la eliminación de ácidos por la orina.

Toxicidad.

Acidosis metabólica hiperclorémica

Cálculos renales por fosfaturia e hipercalciuria

Contraindicaciones: Se debe evitar su uso en pacientes con cirrosis hepática.

3. **Tiazidas:** *Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Bendrofluoazida*

Las tiazidas y derivados diuréticos son el resultado de una intensa investigación farmacológica de las sulfonamidas y sus derivados que actúan por inhibición de la anhidrasa carbónica. Durante estas investigaciones fueron sintetizadas disulfamidas que eran diuréticos, pero no en virtud de los efectos inhibidores sobre la anhidrasa carbónica.

Mecanismo de acción: Las tiazidas actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal donde se fijan selectivamente. Allí inhiben el cotransportador de Na^+/Cl^- , interfiriendo de esta manera la corriente iónica de Na^+ y de Cl^- ,

Acciones y usos: Luego de la administración por vía oral su absorción es rápida y completa. Se distribuyen en el líquido extracelular y no se concentran en ningún otro órgano o tejido que no sea el riñón. La excreción es rápida y se realiza por filtración glomerular y por secreción tubular. Aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+ , Cl^- y H_2O elevándose la fracción de eliminación de Na^+ entre el 5 y 10%. Aumentan notablemente la excreción de K^+ porque al incrementar la concentración de Na^+ en el túbulo distal se produce un gradiente electroquímico producto de una disminución del potencial de la membrana luminal favoreciendo el paso de K^+ desde la célula hacia el lumen.

Eleva ligeramente la eliminación de HCO_3^- como consecuencia de la inhibición de la anhidrasa carbónica. A diferencia de los diuréticos de asa, reducen la eliminación de Ca^{2+} . En cambio aumentan la eliminación de Mg^{2+} provocando hipomagnesemia tras la administración crónica.

Estos fármacos son activos hasta una hora después de la administración oral; pero la hidroclorotiazida y la bendrofluoazida persisten por mucho más tiempo haciendo más simple la dosificación diaria. La mayor ventaja de este grupo de diuréticos aparte de su baja toxicidad es la duración de su eficacia. El efecto salurético también hace a estos fármacos estar indicados en el tratamiento del envenenamiento por sal.

Indicaciones:

- En la insuficiencia cardíaca leve
- En el edema grave refractorio
- En la diabetes insípida nefrogénica
- En la hipertensión arterial
- En la hipercalcemia

Dosis y administración:

Hidroclorotiazida:

Parenteral

:Caballo 50 - 150 mg intravenoso
Vaca 100 - 250 mg intramuscular
Pequeños animales 12,5 - 25 mg i.m..

Oral

Caballo y vaca: 500 mg inicial, luego bajar a 250 mg.
Perro y gato: 1,25 - 2,5 mg por kilo de peso.

Por vía endovenosa es excretada en pocas horas lo que hace repetirla 2 veces al día. Por vía intramuscular aún después de 48 hrs se mantienen niveles adecuados.

La excreción del fármaco al usar la vía oral, se produce después de un período prolongado de manera que una dosis diaria sería adecuada para todas las especies excepto la clorotiazida la cual debe administrarse 2 veces al día para obtener mejores resultados. Suplementos de K^+ pueden ser necesarios si el tratamiento es muy prolongado.

Toxicidad: Son notablemente atóxicas. Dosis orales diarias de clorotiazida e hidroclorotiazida de 1.000 mg/kilo se han suministrado a perros durante meses sin producir efectos sobre la estructura y funcionalidad renal. La DL_{50} de las sales de sodio excede los 800 mg/Kg. Entre los efectos adversos más destacados están la hipokalemia, hiperuricemia e hipercalcemia.

4.-Diuréticos de acción en el Asa de Henle: *Furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico.*

Se denomina así a un grupo de fármacos altamente potentes con una relación dosis-respuesta relativamente excesiva y que incluye agentes tales como: **furosemida** y **torasemida**. Estos compuestos son los diuréticos más potentes desarrollados. Ambos son no sólo más potentes que las tiazidas, sino que poseen además mayor eficacia. Estimulan la excreción de un porcentaje mayor de sal filtrada que los demás diuréticos. Este porcentaje es del orden de 20-30% en comparación con 10% para las tiazidas, es decir, ellos causan efectos diuréticos aún en pacientes que ya respondían máximamente a otros compuestos. Estos agentes tienen un rápido comienzo y una corta duración de efectos.

Mecanismo de acción: Los diuréticos de asa actúan sobre el cotransportador $Na^+ K^+/2Cl^-$ ubicado en la membrana apical de las células del asa de Henle. Por lo tanto, la reabsorción que Na^+ , K^+ y Cl^- es inhibida. También, disminuyen la absorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} . Es decir que el uso prolongado puede provocar hipocalcemia, hipomagnesemia e hipokalemia.

Tanto la furosemida como el ácido etacrínico causan pérdida de K^+ y perturban la tolerancia para la glucosa. La pérdida de K^+ aumenta mucho en presencia de una mayor secreción de aldosterona. En estas circunstancias, los diuréticos que retienen K^+ , como el triamterene o la espironolactona, son complementos útiles de la terapéutica con furosemida o ácido etacrínico. Los mayores peligros que acompañan el empleo de la furosemida o el ácido etacrínico son la diuresis excesiva con colapso circulatorio y la hipopotasemia.

Indicaciones

- Edema agudo del pulmón
- Insuficiencia cardíaca crónica
- Síndrome nefrótico
- Insuficiencia renal
- En hipertensión con deterioro renal
- En el tratamiento agudo de la hipercalcemia .

Presentación: Furosemida tabletas 40 mg
Acido etacrínico tabletas 25 a 50 mg

Dosis de furosemida: Equinos: 0,5 mg/ kg. Bovinos: 0,5 - 1 mg/ kg cada 12 a 24 horas. Perros: 1-5 mg/ kg

5. Diuréticos ahorradores de potasio. Son diuréticos que al inhibir la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y de este modo reducen la eliminación de K^+ .

5.1- Inhibidores y antagonistas de la aldosterona.- Espironolactona, Verospirona

Estos inhibidores actúan impidiendo la reabsorción de iones sodio debido a que interfieren la actividad de la aldosterona en los túbulos distales. En el hombre cerca del 25% de la reabsorción de sodio diaria se debe a la aldosterona. La espironolactona es el más potente antagonista de aldosterona que compite por los sitios receptores citoplasmáticos de la hormona. Inhibe de manera competitiva y reversible la acción de la aldosterona sobre el receptor específico que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. En consecuencia impiden que la aldosterona promueva la síntesis de proteínas para facilitar la reabsorción de Na^+ .

La verospirona (una preparación antialdosterónica), en humanos ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la descompensación cardio-pulmonar resistente a otros diuréticos. La administración sistémica no cambia significativamente los valores del pH y del bicarbonato estándar.

5.2 Bloqueadores de canales transportadores de Na⁺. Amilorida y Triamtereno.

Ambos fármacos actúan en el túbulo contorneado distal y comienzo del tubo colector desde la superficie luminal. Bloquean los canales de Na⁺ que se encuentran en la membrana luminal de las células principales, por donde penetra el ión a favor del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na⁺. El bloqueo del canal hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice; en consecuencia se pierde la carga negativa intraluminal que hacía salir a los cationes K⁺, H⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺. Por lo tanto estos diuréticos inhiben la reabsorción de sodio en grado muy moderado (no más del 2% de la carga filtrada) y reducen la secreción de K⁺. En consecuencia provocan una moderada saluresis, reducen la eliminación de K⁺ y elevan el pH urinario.

Usos: Triamtereno y amilorida se utilizan asociados a diuréticos tiazídicos y de asa por sus propiedades ahorradoras de K⁺.

Reacciones adversas: La hiperpotasemia es la más importante, por lo que está contraindicado el uso de estos diuréticos en casos de insuficiencia renal u otras condiciones que presenten riesgo de producir retención de K⁺, como es el caso de pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o suplementos de potasio.

Usos generales de los diuréticos. El uso de diuréticos para corregir el edema o hipertensión depende de la fisiopatología de la enfermedad, de la farmacología y cinética de los diuréticos, además de los cambios que estos inducen en el riñón.

Cuando los metabolitos tubulares y los niveles de toxinas suben durante una infección bacteriana o viral, o cuando se reduce la excreción como ocurre en las nefritis, los diuréticos pueden ser valiosos, tanto en la reducción de los niveles de metabolitos y toxinas, así como también ayudando a disipar el calor producido durante el tiempo en que la temperatura del cuerpo está elevada. La pérdida de calor durante la insolación puede ser reforzada dando diurético, junto con líquidos.

Cuadros de insuficiencia cardiaca, hepática o renal que dan como resultado retención de líquido en los tejidos y cavidades corporales representan un campo donde los diuréticos son útiles para la reabsorción y eliminación de líquidos. En la insuficiencia cardiaca el efecto beneficioso de los diuréticos se produce por la reducción del volumen plasmático y del retorno venoso sistémico y pulmonar. Aunque no ejercen un efecto directo sobre el miocardio, la mejor oxigenación y el alivio de la congestión pulmonar y la menor carga ventricular derecha ayudan a una mejor actividad expulsiva del corazón aumentando el gasto cardíaco.

INDICE

Capítulo 1	
Introducción a la Farmacología	1
Capítulo 2	
Farmacodinamia	7
Capítulo 3	
Fase Farmacocinética	35
Capítulo 4	
Principios Farmacocinética	65
Capítulo 5	
Variaciones en el efecto de los fármacos	77
Capítulo 6	
Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo	85
Capítulo 7	
Fármacos Colinérgicos o Parasimpaticomiméticos	91
Capítulo 8	
Antagonistas colinérgicos	101
Capítulo 9	
Fármacos Estimulantes y Bloqueadores del Ganglio	107
Capítulo 10	
Fármacos Adrenérgicos - Simpaticomiméticos	111
Capítulo 11	
Fármacos Antagonistas Adrenérgicos - Simpaticolíticos	131

Capítulo 12	
Fármacos Relajantes Musculares	137
Capítulo 13	
Anestésicos Locales	147
Capítulo 14	
Farmacología del Sistema Nervioso Central	157
Capítulo 15	
Anestesia General	171
Capítulo 16	
Anestésicos por Inhalación	179
Capítulo 17	
Anestésicos Generales Inyectables	189
Capítulo 18	
Estimulantes del Sistema Nervioso Central	205
Capítulo 19	
Depresores Selectivos del Sistema Nervioso Central	211
Capítulo 20	
Fármacos Analgésicos	219
Capítulo 21	
Neurolépticos - Analgésicos	229
Capítulo 22	
Antiinflamatorios no esteroidales	241
Capítulo 23	
Antiinflamatorios esteroidales. Corticoides.	255
Capítulo 24	
Histamina y antihistamínicos.	267

Capítulo 25	
Sulfonamidas, Nitrofuranos y Quinolona	275
Capítulo 26	
Antibióticos Betalactámicos	293
Capítulo 27	
Antibióticos Macrólidos y Lincosamidas	307
Capítulo 28	
Antibióticos Aminoglicósidos	317
Capítulo 29	
Tetraciclinas y Cloranfenicol	325
Capítulo 30.	
Fármacos antimicóticos	337
Capítulo 31	
Quimioterapia antihelmíntica.	347
Capítulo 32	
Fenotiazinas, Piperazinas, Organofosforados	355
Capítulo 33	
Imidazotiazoles: Tetramisol, Levamisol y Tetrahidropirimidinas	361
Capítulo 34	
Benzimidazoles	367
Capítulo 35	
Lactonas Macrocíclicas: Avermectinas y Milbemicinas	375
Capítulo 36	
Fármacos Fasciolicidas	385
Capítulo 37	
Fármacos diuréticos	403
Índice	411



DIRECCIÓN DE DOCENCIA

